

- 1 -

## DESCRIPTION

AMINOTHIAZOLE DERIVATIVE, MEDICAMENT CONTAINING THE SAME,  
AND INTERMEDIATE FOR PREPARATION OF SAID COMPOUND

Technical Field

The present invention relates to a novel aminothiazole derivative having improving effects on the dysmotility in the gastrointestinal tract, a medicament containing the derivative and an intermediate for preparing said compound.

Background Art

As a therapeutic agent for gastrointestinal dysmotility, dopamine antagonists such as domperidone and metoclopramide, opioate agonists such as trimebutine maleate, 5-HT<sub>3</sub> antagonists/5-HT<sub>4</sub> agonists such as cisapride, acetylcholine agonists such as acetylcholine chloride and the like have conventionally been provided for clinical use. In addition to them, a number of prokinetics have been studied with a view to treating gastrointestinal dysmotility (Japanese Patent Applications Laid-Open Nos. HEI 1-313424, HEI 3-163074 and HEI 4-279581). These agents, however, do not always bring about sufficient effects for the improvement of dysmotility. There is a potential problem that side effects may possibly occur owing to the acting

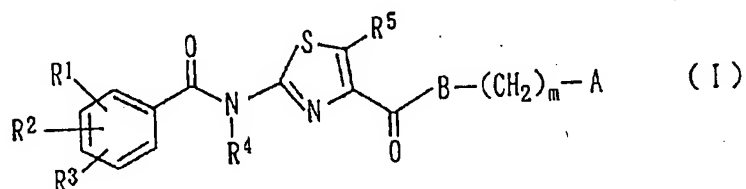
- 2 -

mechanism of the agent even if it has sufficient effects. So, the above-described agents are not completely satisfactory. Accordingly, there is a demand for the development of a medicament having excellent improving effects on gastrointestinal dysmotility and having less side effects.

#### Disclosure of the Invention

With the forgoing in view, the present inventors have carried out an extensive investigation. As a result, it has been found that a specific aminothiazole derivative has excellent improving effects on gastrointestinal dysmotility and also has less side effects, leading to the completion of the present invention.

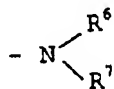
The present invention therefore provides an aminothiazole derivative represented by the following formula (I):



wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are the same or different and each independently represents a hydrogen atom, a hydroxy group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a lower alkylcarbonyloxy group, a halogen atom, a nitro group, an amino group, a mono- or di-(lower alkyl)amino group, a mono- or di-(lower alkyl)carbonylamino group, a formylamino group, a

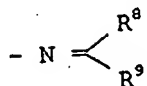
- 3 -

mono- or di-(lower alkyl)aminoalkylamino group, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may be coupled together to form a methylenedioxy group; R<sup>4</sup> represents a hydrogen atom or a lower alkyl group; R<sup>5</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group; A represents a group represented by the following formula:



wherein R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are the same or different and each independently represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a hydroxy(lower alkyl) group, a carboxy(lower alkyl) group, a (lower alkoxy)carbonyl(lower alkyl) group, a lower alkoxyalkyl group, a mono- or di-(lower alkyl)aminoalkyl group, a phenylalkyl group which may be substituted with one or two lower alkoxy groups on the benzene ring, a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocyclic group which may be substituted by a lower alkyl group, or R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup>, together with an adjacent nitrogen atom, form a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocyclic group which may be substituted by an oxo group (O=) or 1 to 3 lower alkyl or hydroxy(lower alkyl) groups, or a group represented by the following formula:

- 4 -



wherein  $R^8$  and  $R^9$  are the same or different and each independently represents an amino group, a mono- or di-(lower alkyl)amino group, a mercapto group or a lower alkylthio group, or  $R^8$  and  $R^9$ , together with the adjacent carbon atom, form a nitrogen-containing heterocyclic group; and B represents an imino group which may be substituted by a lower alkyl group or an oxygen atom; and m stands for an integer of 0 to 4;  $B-(CH_2)_m-A$  may form a piperidinyl, branched alkylamino or phenylamino group which may be substituted by a mono- or di-(lower alkyl)amino group, or a piperazinyl, piperidinylamino or piperidinylalkylamino group which may be substituted by a lower alkyl group, or a salt thereof.

The present invention also provides a medicament comprising as an effective ingredient the above-described aminothiazole derivative (I) or salt thereof.

The present invention further provides a pharmaceutical composition comprising the above-described aminothiazole derivative (I) or salt thereof and a pharmaceutically-acceptable carrier.

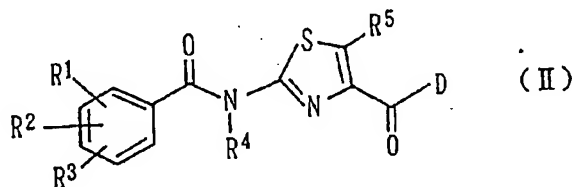
The present invention still further provides the use of the above-described aminothiazole derivative (I) or salt thereof as a medicament.



- 5 -

The present invention still further provides a prevention and treatment method for the diseases caused by digestive dyskinesia, which comprises administering an effective amount of the above-described aminothiazole derivative (I) or salt thereof to a patient.

The present invention still further provides a thiazole derivative represented by the following formula (II):



wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> have the same meanings as defined above, and D represents a hydroxy or a lower alkoxy group or salt thereof which is useful as an intermediate for the preparation of the invention compound (I).

#### Best Modes for Carrying Out the Invention

The term "lower" as used herein means a linear, branched or cyclic carbon chain having 1 to 6 carbon atoms.

Accordingly, examples of the "lower alkyl group" include linear, branched or cyclic alkyl groups having 1 to 6 carbon atoms (which may hereinafter be abbreviated as "C<sub>1-6</sub> alkyl") such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyclopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, cyclobutyl, pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, isopentyl, tert-

- 6 -

pentyl, 1,2-dimethylpropyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, cyclopentyl, hexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, isohexyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1-methyl-1-ethylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl and cyclohexyl. Among them, preferred are linear or branched C<sub>1-4</sub> alkyl groups.

Examples of the "lower alkoxy group" include linear, branched or cyclic alkoxy groups having 1 to 6 carbon atoms (which may hereinafter be abbreviated as "C<sub>1-6</sub> alkoxy") such as methoxy, ethoxy, propoxy, cyclopropoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, cyclobutoxy, pentyloxy, 1-methylbutoxy, 2-methylbutoxy, isopentyloxy, tert-pentyloxy, 1,2-dimethylpropoxy, neopentyloxy, 1-ethylpropoxy, cyclopentyloxy, hexyloxy, 1-methylpentyloxy, 2-methylpentyloxy, 3-methylpentyloxy, isohexyloxy, 1-ethylbutoxy, 2-ethylbutoxy, 1,1-dimethylbutoxy, 1,2-dimethylbutoxy, 1,3-dimethylbutoxy, 2,2-dimethylbutoxy, 2,3-dimethylbutoxy, 3,3-dimethylbutoxy, 1-methyl-1-ethylpropoxy, 1-ethyl-2-methylpropoxy, 1,1,2-trimethylpropoxy, 1,2,2-trimethylpropoxy and cyclohexyloxy. Among them, preferred are linear or branched C<sub>1-4</sub> alkoxy groups.

- 7 -

The term "halogen atom" as used herein means a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom.

The term "lower alkylcarbonyl group" means a linear, branched or cyclic C<sub>2-7</sub> alkylcarbonyl group, while the term "lower alkylcarbonyloxy group" means a linear, branched or cyclic C<sub>2-7</sub> alkylcarbonyloxy group. Here, those exemplified above as the "lower alkyl group" can also be given as the examples of the lower alkyl portion of the lower alkylcarbonyl or lower alkylcarbonyloxy group. Preferred examples of the alkylcarbonyl group include acetyl, propionyl, butyryl and valeryl groups, while preferred examples of the alkylcarbonyloxy group include acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy and valeryloxy groups.

The term "hydroxy(lower alkyl) group" means a linear, branched or cyclic C<sub>1-6</sub> hydroxyalkyl group. Examples include hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-hydroxy-2-methylethyl, 1-hydroxycyclopropyl, 2-hydroxycyclopropyl, 1-hydroxybutyl, 2-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 4-hydroxybutyl, 2-hydroxy-2-methylpropyl, 1-hydroxy-2,2-dimethylethyl, 1-hydroxy-1,2-dimethylethyl, 1-hydroxypentyl, 2-hydroxypentyl, 3-hydroxypentyl, 4-hydroxypentyl, 5-hydroxypentyl, 2-hydroxy-2-methylbutyl, 3-hydroxy-2-methylbutyl, 4-hydroxy-2-methylbutyl, 2-hydroxy-3-methylbutyl, 3-hydroxy-3-methylbutyl, 4-hydroxy-3-methylbutyl, 2-hydroxy-

- 8 -

4-methylbutyl, 3-hydroxy-4-methylbutyl, 4-hydroxy-4-methylbutyl, 1-hydroxycyclopentyl, 2-hydroxycyclopentyl, 3-hydroxycyclopentyl, 1-hydroxyhexyl, 2-hydroxyhexyl, 3-hydroxyhexyl, 4-hydroxyhexyl, 5-hydroxyhexyl, 6-hydroxyhexyl, 2-hydroxy-2-methylpentyl, 2-hydroxy-3-methylpentyl, 2-hydroxy-4-methylpentyl, 2-hydroxy-5-methylpentyl, 3-hydroxy-2-methylpentyl, 3-hydroxy-3-methylpentyl, 3-hydroxy-4-methylpentyl, 3-hydroxy-5-methylpentyl, 4-hydroxy-2-methylpentyl, 4-hydroxy-3-methylpentyl, 4-hydroxy-4-methylpentyl, 4-hydroxy-5-methylpentyl, 5-hydroxy-2-methylpentyl, 5-hydroxy-3-methylpentyl, 5-hydroxy-4-methylpentyl, 5-hydroxy-5-methylpentyl, 1-hydroxycyclohexyl, 2-hydroxycyclohexyl, 3-hydroxycyclohexyl and 4-hydroxycyclohexyl groups. Among them, linear or branched C<sub>1-6</sub> hydroxyalkyl groups are particularly preferred.

The term "mono- or di-(lower alkyl)amino group" means an amino group substituted by one or two linear, branched or cyclic C<sub>1-6</sub> alkyl groups. Examples include methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, cyclopropylamino, butylamino, isobutylamino, sec-butylamino, tert-butylamino, cyclobutylamino, pentylamino, 1-methylbutylamino, 2-methylbutylamino, isopentylamino, tert-pentylamino, 1,2-dimethylpropylamino, neopentylamino, 1-ethylpropylamino, cyclopentylamino, hexylamino, 1-methylpentylamino, 2-

- 9 -

methylpentylamino, 3-methylpentylamino, isohexylamino, 1-ethylbutylamino, 2-ethylbutylamino, 1,1-dimethylbutylamino, 1,2-dimethylbutylamino, 1,3-dimethylbutylamino, 2,2-dimethylbutylamino, 2,3-dimethylbutylamino, 3,3-dimethylbutylamino, 1-methyl-1-ethylpropylamino, 1-ethyl-2-methylpropylamino, 1,1,2-trimethylpropylamino, 1,2,2-trimethylpropylamino, cyclohexylamino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, methylethylamino, methylpropylamino, methylisopropylamino, methylbutylamino, ethylpropylamino, ethylisopropylamino, ethylbutylamino, propylisopropylamino, propylbutylamino and isopropylbutylamino groups. Among them, amino groups each substituted by one or two linear or branched C<sub>1-4</sub> alkyl groups are preferred.

The "mono- or di-(lower alkyl)carbonylamino group" means an amino group substituted by one or two linear, branched or cyclic C<sub>2-7</sub> alkylcarbonyl groups. Examples include acetylamino, propionylamino, butyrylamino, isobutyrylamino, cyclopropylcarbonylamino, valerylamino, isovalerylamino, sec-butylcarbonylamino, pivaloylamino, cyclobutylcarbonylamino, pentylcarbonylamino, 1-methylbutylcarbonylamino, 2-methylbutylcarbonylamino, isopentylcarbonylamino, tert-pentylcarbonylamino, 1,2-dimethylpropylcarbonylamino, neopentylcarbonylamino, 1-ethylpropylcarbonylamino, cyclopentylcarbonylamino, hexylcarbonylamino, 1-methylpentyl-

- 10 -

carbonylamino, 2-methylpentylcarbonylamino, 3-methylpentylcarbonylamino, isohexylcarbonylamino, 1-ethylbutylcarbonylamino, 2-ethylbutylcarbonylamino, 1,1-dimethylbutylcarbonylamino, 1,2-dimethylbutylcarbonylamino, 1,3-dimethylbutylcarbonylamino, 2,2-dimethylbutylcarbonylamino, 2,3-dimethylbutylcarbonylamino, 3,3-dimethylbutylcarbonylamino, 1-methyl-1-ethylpropylcarbonylamino, 1-ethyl-2-methylpropylcarbonylamino, 1,1,2-trimethylpropylcarbonylamino, 1,2,2-trimethylpropylcarbonylamino, cyclohexylcarbonylamino, diacetylamino, dipropionylamino, dibutyrylamino, diisobutyrylamino, divalerylamino, diisovalerylamino, acetylpropionylamino, acetylbutyrylamino, acetylisobutyrylamino, acetylvalerylamino, propionylbutyrylamino, propionylisobutyrylamino, propionylvalerylamino, butyrylisobutyrylamino, butyrylvalerylamino and isobutyrylvalerylamino groups. Among them, amino groups each substituted by one or two linear or branched C<sub>2-3</sub> alkyl groups are particularly preferred.

Examples of the "lower alkoxyalkyl group" include C<sub>1-6</sub> alkoxy(C<sub>1-6</sub> alkyl) groups such as methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, butoxymethyl, isobutoxymethyl, sec-butoxymethyl, tert-butoxymethyl, cyclopropoxymethyl, pentyloxymethyl, isopentyloxymethyl, hexyloxymethyl, isohexyloxymethyl, cyclopentyloxymethyl, cyclohexyloxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, propoxyethyl, iso-

- 11 -

propoxyethyl, butoxyethyl, isobutoxyethyl, sec-butoxyethyl, tert-butoxyethyl, cyclopropoxyethyl, pentyloxyethyl, isopentyloxyethyl, hexyloxyethyl, isohexyloxyethyl, cyclopentyloxyethyl, cyclohexyloxyethyl, methoxypropyl, ethoxypropyl, propoxypropyl, isopropoxypropyl, butoxypropyl, isobutoxypropyl, sec-butoxypropyl, tert-butoxypropyl, cyclopropoxypropyl, pentyloxypropyl, isopentyloxypropyl, hexyloxypropyl, isohexyloxypropyl, cyclopentyloxypropyl, cyclohexyloxypropyl, methoxybutyl, ethoxybutyl, propoxybutyl, isopropoxybutyl, butoxybutyl, isobutoxybutyl, sec-butoxybutyl, tert-butoxybutyl, cyclopropoxybutyl, pentyloxybutyl, isopentyloxybutyl, hexyloxybutyl, isohexyloxybutyl, cyclopentyloxybutyl and cyclohexyloxybutyl groups. Among them, C<sub>1-4</sub> alkoxy(C<sub>1-4</sub> alkyl) groups are particularly preferred.

Examples of the "lower alkoxy carbonyl alkyl group" include C<sub>1-6</sub> alkoxy carbonyl(C<sub>1-6</sub> alkyl) groups such as methoxycarbonylmethyl, ethoxycarbonylmethyl, propoxycarbonylmethyl, isopropoxycarbonylmethyl, butoxycarbonylmethyl, isobutoxycarbonylmethyl, sec-butoxycarbonylmethyl, tert-butoxycarbonylmethyl, cyclopropoxycarbonylmethyl, pentyloxy carbonylmethyl, isopentyloxy carbonylethyl, hexyloxy carbonylmethyl, isohexyloxy carbonylmethyl, cyclopentyloxy carbonylmethyl, cyclohexyloxy carbonylmethyl, methoxy carbonylethyl, ethoxy carbonylethyl, propoxy carbonylethyl, isopro-

- 12 -

poxycarbonylethyl, butoxycarbonylethyl, isobutoxycarbonylethyl, sec-butoxycarbonylethyl, tert-butoxycarbonylethyl, cyclopropoxycarbonylethyl, pentyloxycarbonylethyl, isopentyloxycarbonylethyl, hexyloxycarbonylethyl, isohexyloxycarbonylethyl, cyclopentyloxycarbonylethyl, cyclohexyloxycarbonylethyl, methoxycarbonylpropyl, ethoxycarbonylpropyl, propoxycarbonylpropyl, isopropoxycarbonylpropyl, butoxycarbonylpropyl, isobutoxycarbonylpropyl, sec-butoxycarbonylpropyl, tert-butoxycarbonylpropyl, cyclopropoxycarbonylpropyl, pentyloxycarbonylpropyl, isopentyloxycarbonylpropyl, hexyloxycarbonylpropyl, isohexyloxycarbonylpropyl, cyclopentyloxycarbonylpropyl, cyclohexyloxycarbonylpropyl, methoxycarbonylbutyl, ethoxycarbonylbutyl, propoxycarbonylbutyl, isopropoxycarbonylbutyl, butoxycarbonylbutyl, isobutoxycarbonylbutyl, sec-butoxycarbonylbutyl, tert-butoxycarbonylbutyl, cyclopropoxycarbonylbutyl, pentyloxycarbonylbutyl, isopentyloxycarbonylbutyl, hexyloxycarbonylbutyl, isohexyloxycarbonylbutyl, cyclopentyloxycarbonylbutyl and cyclohexyloxycarbonylbutyl groups. Among them, (C<sub>1-4</sub> alkoxy)carbonyl(C<sub>1-4</sub> alkyl) groups are particularly preferred.

Examples of the "carboxy(lower alkyl) group" include carboxy(C<sub>1-6</sub> alkyl) groups. Among them, preferred are carboxy(C<sub>1-4</sub> alkyl) groups such as carboxymethyl, carboxyethyl, carboxypropyl and carboxybutyl groups.



- 13 -

Examples of the "mono- or di-(lower alkyl)aminoalkyl group" include mono- or di-(C<sub>1-6</sub> alkyl)amino(C<sub>1-6</sub> alkyl) groups such as methylaminomethyl, methylaminoethyl, methylaminopropyl, methylaminobutyl, ethylaminomethyl, ethylaminoethyl, ethylaminopropyl, ethylaminobutyl, propylaminomethyl, propylaminoethyl, propylaminopropyl, propylaminobutyl, isopropylaminomethyl, isopropylaminoethyl, isopropylaminopropyl, isopropylaminobutyl, butylaminomethyl, butylaminoethyl, isobutylaminomethyl, isobutylaminoethyl, sec-butylaminomethyl, sec-butylaminoethyl, tert-butylaminomethyl, tert-butylaminoethyl, dimethylaminomethyl, dimethylaminoethyl, dimethylaminopropyl, dimethylaminobutyl, diethylaminomethyl, diethylaminoethyl, diethylaminopropyl, dipropylaminomethyl, dipropylaminoethyl, dipropylaminopropyl, diisopropylaminomethyl, diisopropylaminoethyl, diisopropylaminopropyl, dibutylaminoethyl, dibutylaminobutyl, diisobutylaminomethyl, diisobutylaminobutyl, methylethylaminomethyl, methylethylaminobutyl, methylpropylaminomethyl, methylpropylaminoethyl, methylpropylaminopropyl, methylpropylaminobutyl, methylisopropylaminomethyl, methylisopropylaminoethyl, methylisopropylaminopropyl, methylisopropylaminobutyl, ethylisopropylaminomethyl, ethylisopropylaminoethyl, ethylisopropylaminopropyl, ethylisopropylaminobutyl, ethylpropylaminomethyl, ethylpropylaminoethyl, ethylpropylaminopropyl, ethylpropylaminobutyl, methylbutyl-

laminomethyl, methylbutylaminoethyl, methylbutylaminopropyl, methylbutylaminobutyl, ethylbutylaminomethyl, ethylbutylaminoethyl, ethylbutylaminopropyl, ethylbutylaminobutyl, propylbutylaminomethyl, propylbutylaminoethyl, propylbutylaminopropyl, propylbutylaminobutyl, isopropylbutylaminomethyl, isopropylbutylaminoethyl, isopropylbutylaminopropyl, isopropylbutylaminobutyl, dicyclopropylaminomethyl, dicyclopropylaminoethyl, dicyclopropylaminopropyl, dicyclopropylaminobutyl, methylcyclopropylaminomethyl, methylcyclopropylaminoethyl, methylcyclopropylaminopropyl, methylcyclopropylaminobutyl, ethylcyclopropylaminomethyl, ethylcyclopropylaminoethyl, ethylcyclopropylaminopropyl, ethylcyclopropylaminobutyl, cyclopropylpropylaminomethyl, cyclopropylpropylaminoethyl, cyclopropylpropylaminopropyl, cyclopropylpropylaminobutyl, cyclopropylisopropylaminomethyl, cyclopropylisopropylaminoethyl, cyclopropylisopropylaminopropyl, cyclopropylisopropylaminobutyl, cyclopropylbutylaminomethyl, cyclopropylbutylaminoethyl, cyclopropylbutylaminopropyl, cyclopropylbutylaminobutyl, cyclopentylmethylaminomethyl, cyclopentylmethylaminoethyl, cyclopentylmethylaminopropyl, cyclopentylmethylaminobutyl, cyclopentylethylaminomethyl, cyclopentylethylaminoethyl, cyclopentylethylaminopropyl, cyclopentylethylaminobutyl, cyclopentylpropylaminomethyl, cyclopentylpropylaminoethyl, cyclopentylpropylaminopropyl, cyclopentylisopropylaminome-

- 15 -

thyl, cyclopentylisopropylaminoethyl, cyclopentylisopropylaminopropyl, cyclopentylisopropylaminobutyl, cyclopentylbutylaminomethyl, cyclopentylbutylaminoethyl, cyclopentylbutylaminopropyl, cyclopentylbutylaminobutyl, cyclohexylmethylaminomethyl, cyclohexylmethylaminoethyl, cyclohexylmethylaminopropyl, cyclohexylmethylaminobutyl, cyclohexylethylaminomethyl, cyclohexylethylaminoethyl, cyclohexylethylaminopropyl, cyclohexylethylaminobutyl, cyclohexylpropylaminomethyl, cyclohexylpropylaminoethyl, cyclohexylpropylaminopropyl, cyclohexylisopropylaminomethyl, cyclohexylisopropylaminoethyl, cyclohexylisopropylaminobutyl, cyclohexylbutylaminomethyl, cyclohexylbutylaminoethyl, cyclohexylbutylaminopropyl and cyclohexylbutylaminobutyl groups. Among them, mono- or di-(C<sub>1-4</sub> alkyl)amino(C<sub>1-4</sub> alkyl) groups are preferred.

Examples of the "mono- or di-(lower alkyl)aminoalkyl-amino group" include mono- or di-(C<sub>1-6</sub> alkyl)amino(C<sub>1-6</sub> alkyl)amino groups such as methylaminomethylamino, methylaminoethylamino, methylaminopropylamino, methylaminobutylamino, ethylaminomethylamino, ethylaminoethylamino, ethylaminopropylamino, ethylaminobutylamino, propylaminomethylamino, propylaminoethylamino, propylaminopropylamino, propylaminobutylamino, isopropylaminomethylamino, isopropylaminoethylamino, isopropylaminopropylamino, isopropylaminobutylamino, butylaminomethylamino, butylaminoethylamino,

- 16 -

isobutylaminomethylamino, isobutylaminoethylamino, sec-butylaminomethylamino, sec-butylaminoethylamino, tert-butylaminomethylamino, tert-butylaminoethylamino, dimethylaminomethylamino, dimethylaminoethylamino, dimethylaminopropylamino, dimethylaminobutylamino, diethylaminomethylamino, diethylaminoethylamino, diethylaminopropylamino, dipropylaminomethylamino, dipropylaminoethylamino, dipropylaminopropylamino, diisopropylaminomethylamino, diisopropylaminoethylamino, diisopropylaminopropylamino, dibutylaminomethylamino, dibutylaminobutylamino, diisobutylaminomethylamino, diisobutylaminobutylamino, methylethylaminomethylamino, methylethylaminobutylamino, methylpropylaminomethylamino, methylpropylaminoethylamino, methylpropylaminopropylamino, methylpropylaminobutylamino, methylisopropylaminomethylamino, methylisopropylaminoethylamino, methylisopropylaminopropylamino, methylisopropylaminobutylamino, ethylisopropylaminopropylamino, ethylisopropylaminobutylamino, ethylpropylaminomethylamino, ethylpropylaminoethylamino, ethylpropylaminopropylamino, ethylpropylaminobutylamino, methylbutylaminomethylamino, methylbutylaminoethylamino, methylbutylaminopropylamino, methylbutylaminobutylamino, ethylbutylaminomethylamino, ethylbutylaminoethylamino, ethylbutylaminopropylamino, ethylbutylaminobutylamino, propylbutylaminomethylamino, propylbutylaminoethylamino, propylbutylaminopropylamino, propylbutylaminobutyl-

lamino, isopropylbutylaminomethylamino, isopropylbutylami-  
noethylamino, isopropylbutylaminopropylamino, isopropylbu-  
tylaminobutylamino, dicyclopropylaminomethylamino, dicyclo-  
propylaminoethylamino, dicyclopropylaminopropylamino, dicy-  
clopropylaminobutylamino, methylcyclopropylaminomethy-  
lamino, methylcyclopropylaminoethylamino, methylcyclopropy-  
laminopropylamino, methylcyclopropylaminobutylamino, ethyl-  
cyclopropylaminomethylamino, ethylcyclopropylaminoethy-  
lamino, ethylcyclopropylaminopropylamino, ethylcyclopropy-  
laminobutylamino, cyclopropylpropylaminomethylamino, cyclo-  
propylpropylaminoethylamino, cyclopropylpropylaminopropy-  
lamino, cyclopropylpropylaminobutylamino, cyclopropyliso-  
propylaminomethylamino, cyclopropylisopropylaminoethy-  
lamino, cyclopropylisopropylaminopropylamino, cyclopropyli-  
sopropylaminobutylamino, cyclopropylbutylaminomethylamino,  
cyclopropylbutylaminoethylamino, cyclopropylbutylaminopro-  
pylamino, cyclopropylbutylaminobutylamino, cyclopentyl-  
methylaminomethylamino, cyclopentylmethylaminoethylamino,  
cyclopentylmethylaminopropylamino, cyclopentylmethylami-  
nobutylamino, cyclopentylethylaminomethylamino, cyclopen-  
tylethylaminoethylamino, cyclopentylethylaminopropylamino,  
cyclopentylethylaminobutylamino, cyclopentylpropylami-  
nomethylamino, cyclopentylpropylaminoethylamino, cyclopen-  
tylpropylaminopropylamino, cyclopentylisopropylaminomethy-  
lamino, cyclopentylisopropylaminoethylamino, cyclopentyl-

- 18 -

sopropylaminopropylamino, cyclopentylisopropylaminobutylamino, cyclopentylbutylaminomethylamino, cyclopentylbutylaminoethylamino, cyclopentylbutylaminopropylamino, cyclopentylbutylaminobutylamino, cyclohexylmethylaminomethylamino, cyclohexylmethylaminoethylamino, cyclohexylmethylaminopropylamino, cyclohexylmethylaminobutylamino, cyclohexylethylaminomethylamino, cyclohexylethylaminoethylamino, cyclohexylethylaminopropylamino, cyclohexylethylaminobutylamino, cyclohexylpropylaminomethylamino, cyclohexylpropylaminoethylamino, cyclohexylpropylaminopropylamino, cyclohexylisopropylaminomethylamino, cyclohexylisopropylaminoethylamino, cyclohexylisopropylaminopropylamino, cyclohexylisopropylaminobutylamino, cyclohexylbutylaminomethylamino, cyclohexylbutylaminoethylamino, cyclohexylbutylaminopropylamino and cyclohexylbutylaminobutylamino groups. Among them, mono- or di-(C<sub>1-4</sub> alkyl)amino(C<sub>1-4</sub> alkyl)amino groups are particularly preferred.

Examples of the "phenylalkyl group" include phenyl(C<sub>1-6</sub> alkyl) groups such as benzyl, phenetyl, 1-phenylethyl, 1-phenylpropyl, 2-phenylpropyl, 3-phenylpropyl, 1-methyl-1-phenylethyl, 1-ethyl-2-phenylethyl, 1-phenylbutyl, 2-phenylbutyl, 3-phenylbutyl, 4-phenylbutyl, 1-benzylpropyl, 1-methyl-1-phenylpropyl, 1-methyl-2-phenylpropyl, 1-methyl-3-phenylpropyl, 2-methyl-1-phenylpropyl, 2-methyl-2-phenylpropyl, 2-methyl-3-phenylpropyl and 1,1-dimethyl-2-

phenylethyl groups.

Examples of the "lower alkylthio group" include C<sub>1-6</sub> alkylthio groups such as methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, cyclopropylthio, butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, cyclobutylthio, pentylthio, 1-methylbutylthio, 2-methylbutylthio, isopentylthio, tert-pentylthio, 1,2-dimethylpropylthio, neopentylthio, 1-ethylpropylthio, cyclopentylthio, hexylthio, 1-methylpentylthio, 2-methylpentylthio, 3-methylpentylthio, isohexylthio, 1-ethylbutylthio, 2-ethylbutylthio, 1,1-dimethylbutylthio, 1,2-dimethylbutylthio, 1,3-dimethylbutylthio, 2,2-dimethylbutylthio, 2,3-dimethylbutylthio, 3,3-dimethylbutylthio, 1-methyl-1-ethylpropylthio, 1-ethyl-2-methylpropylthio, 1,1,2-trimethylpropylthio, 1,2,2-trimethylpropylthio and cyclohexylthio groups. Among them, C<sub>1-4</sub> alkylthio groups are particularly preferred.

The term "saturated nitrogen-containing heterocyclic group" means a saturated 5-7 membered heterocyclic group containing at least one nitrogen atom in the ring thereof. Preferred examples include saturated 5-6 membered heterocyclic groups each containing one or two nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen or sulfur atom, such as pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, isooxazolidinyl, isothiazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino and thiomorpholino groups.

- 20 -

The "unsaturated nitrogen-containing heterocyclic group" means an unsaturated 5-7 membered heterocyclic group containing at least one nitrogen atom in the ring thereof. Preferred are unsaturated 5-6 membered heterocyclic groups each containing 1 to 4 nitrogen atoms and 0 or 1 oxygen or sulfur atom. Specific examples include pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isooxazolyl, isothiazolyl, pyridyl, dihydropyridyl and tetrahydropyridyl groups.

Examples of the "branched alkylamino group" include branched C<sub>2-6</sub> alkylamino groups, more specifically, isopropylamino, sec-butylamino and isobutylamino groups.

Examples of the "piperidinylalkylamino group" include piperidinyl(C<sub>1-6</sub> alkyl)amino groups, more specifically, piperidinylmethylamino and piperidinylethylamino groups.

In the invention compound (I), it is preferred that one of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> represents a lower alkoxy, nitro or formylamino group and the other two are selected from a hydrogen atom, a hydroxy group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a lower alkylcarbonyloxy group, a halogen atom, a nitro group, an amino group, a mono- or di-(lower alkyl)amino group, mono- or di-(lower alkyl)carbonylamino group, formylamino group and mono- or di-(lower alkyl)aminoalkylamino group. As the nitrogen-containing heterocyclic group represented independently by R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup>,



- 21 -

piperidinyl, piperazinyl and pyridyl groups are particularly preferred.

As the nitrogen-containing heterocyclic group which is formed by  $R^6$  and  $R^7$  together with the adjacent nitrogen atom, saturated nitrogen-containing heterocyclic groups are preferred, with pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, isooxazolidinyl and morpholino groups being particularly preferred.

As the nitrogen-containing saturated heterocyclic group which is formed by  $R^8$  and  $R^9$  together with the adjacent carbon atom, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl groups are particularly preferred.

In the formula (I), it is preferred that one of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  represents a lower alkoxy, nitro or formylamino group and the other two are selected from a hydrogen atom, a hydroxy group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a lower alkylcarbonyloxy group, a halogen atom, a nitro group, an amino group, a mono- or di-(lower alkyl)amino group, a mono or di-(lower alkyl)carbonylamino group, a formylamino group and a mono- or di-(lower alkyl)aminoalkylamino group;  $R^4$  represents a hydrogen atom or a lower alkyl group;  $R^5$  represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group; A represents  $-N(R^6)R^7$  (in which  $R^6$  and  $R^7$  have the same meanings as defined above); B repre-

- 22 -

sents an imino group which may be substituted by a lower alkyl group; and m stands for 2 to 4.

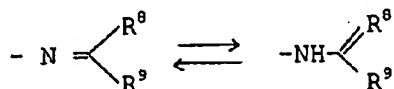
Furthermore, in the formula (I), it is particularly preferred that one of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  represents a lower alkoxy, nitro or formylamino group and the other two are selected from a hydrogen atom, a hydroxy group, a lower alkoxy group and a halogen atom;  $R^4$  and  $R^5$  each represents a hydrogen atom; B represents an imino group which may be substituted by a lower alkyl group; m stands for 2 to 4; and A represents  $-N(R^6)R^7$  (in which  $R^6$  and  $R^7$  have the same meanings as defined above).

The invention compound (I) or intermediate (II) for the preparation of the invention compound can be converted into its salt in a manner known *per se* in the art. Examples of the salt of the invention compound (I) or intermediate (II) include acid addition salts with an inorganic acid, such as hydrochloride, sulfate, nitrate, phosphate, hydrobromide and hydroiodide; and acid addition salts with an organic acid such as acetate, oxalate, malonate, succinate, maleate, fumarate, lactate, malate, citrate, tartrate, methanesulfonate and ethanesulfonate.

The present invention also embraces various solvates, such as hydrates, of the invention compound (I) or the intermediate (II).

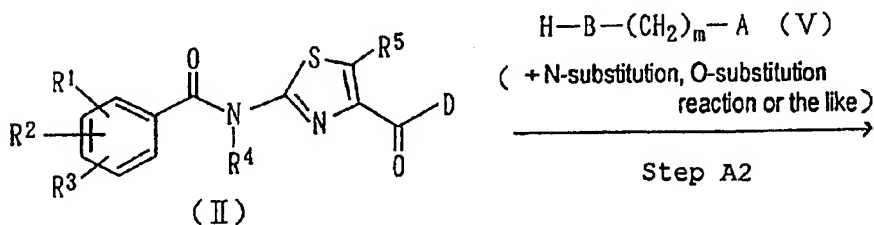
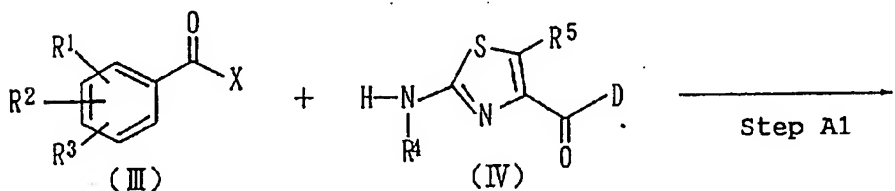
- 23 -

The invention compound (I) sometimes exhibits proton tautomerism, particularly imine-enamine tautomerism. Examples of such tautomerism include:

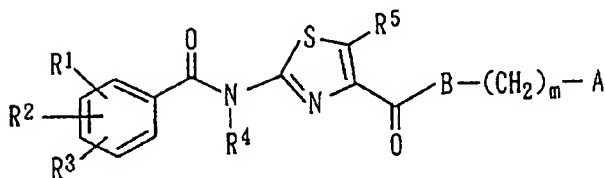


The invention compound (I) or the intermediate (II) can be prepared by various synthesis processes, with its basic skeleton or characteristics of its group taken into consideration. Typical synthesis processes (A and B) for it will be described below. Here, it is possible to prepare the invention compound by any one of the preparation process A, preparation process B and processes in accordance therewith.

Preparation Process A:



- 24 -



(I)

wherein X represents an eliminating group such as p-nitrophenoxy group, a halogen atom or a hydroxy group, and  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A, B, D and m have the same meanings as defined above.

This process will hereinafter be described by each step.

Step A1:

A thiazole derivative (II) can be prepared by reacting the compound represented by the formula (III) with the compound represented by the formula (IV). The reaction is carried out in the presence or absence of a base, for example, an alkali metal carbonate such as potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium carbonate or sodium bicarbonate, an alkali metal hydroxide such as potassium hydroxide, sodium hydroxide or lithium hydroxide, an alkylamine such as triethylamine or diisopropylethylamine, or a pyridine base compound such as pyridine, lutidine or 4-dimethylaminopyridine in a solventless manner or in a solvent which does not exert an influence on the reaction, for example, an aprotic polar solvent such as acetonitrile, N,N-

- 25 -

dimethylformamide or dimethylsulfoxide, a halogen base solvent such as methylene chloride, chloroform or 1,2-dichloroethane, an ether base solvent such as ether, tetrahydrofuran or dioxane or a benzene base solvent such as toluene. The reaction can ordinarily be carried out at room temperature or under heating.

When X of Compound (III) represents a hydroxy group, the main reaction can be carried out after it is converted into a highly reactive substituent such as p-nitrophenoxy group or halogen atom in a manner known per se in the art.

Incidentally, when the thiazole derivative (II) or invention compound (I) containing as any one of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  an amino group or a lower-alkyl-substituted amino group is prepared, the main reaction is effected after protection of the amino group of Compound (III), followed by deprotection after the main reaction or after the reaction in the subsequent step A2; or the main reaction is effected by using a nitro-containing Compound (III), followed by reduction after the main reaction or after the reaction in the step A2 to convert the nitro group into an amino group.

When the thiazole derivative (II) or invention compound (I) containing a hydroxy group as any one of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  is prepared, Compound (III) containing an alkoxy group can be used instead of that containing a hydroxy group. In this case, after the main reaction or the reac-

- 26 -

tion in the subsequent step A2, the alkoxy group is converted into a hydroxy group through the dealkylation reaction by using a pyridine hydrochloride, boron tribromide, a solution of hydrogenbromide solution in acetic acid, catalytic reduction or the like.

When the thiazole derivative (II) or invention compound (I) containing a lower alkylcarbonyloxy group as any one of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  is prepared, a carboxylic acid or reactive derivative thereof is acted to the invention compound which has been prepared above and contains a hydroxy group as any one of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$ .

When the thiazole derivative (II) or invention compound (I) containing as any one of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  a halogen atom, hydroxy group or nitro group is prepared, a nitrite salt and a strong acid are acted on the amino-containing compound (III) to convert it into a diazonium salt and then the resulting diazonium salt is converted it into various substituents by the substitution reaction (Sandmeyer method, Gattermann reaction, Schiemann reaction). This operation can be carried out after the main reaction or after the reaction in the subsequent step A2.

#### Step A2

The invention compound (I) can be obtained by reacting the thiazole derivative (II) obtained in the step A1 with Compound (V) and then subjecting the reaction mixture to N-

- 27 -

substitution reaction as needed. The reaction is effected as in Step A1.

When D of the thiazole derivative (II) represents a hydroxy group, it is also possible to carry out the main reaction after converting the derivative into a highly reactive substituent such as p-nitrophenoxy group or halogen atom in a manner known per se in the art.

The invention compound (I) can be introduced into another invention compound (I) by subjecting it to N-substitution reaction or O-substitution reaction. The N-substitution reaction can be effected by the method known to date such as monoalkylation, dialkylation or amidation. More specifically, the N-substitution can be carried out as needed by the reaction in which a reducing agent such as formic acid or boron hydride compound and an aldehyde such as formaldehyde, acetaldehyde or glyoxal or an acid anhydride such as acetic anhydride are used in combination, the reaction in which a carboxylic acid or reactive derivative thereof is used, the reaction in which an alkyl halide is used, the reaction in which a compound containing therein an eliminating group such as lower alkoxy, lower alkylthio, lower alkylsulfonyl or lower alkylsulfinyl, or a halogen atom is used, the reduction reaction in which an aldehyde or ketone is acted to form an imine derivative, followed by the addition of a boron hydride compound or the hydrogenation

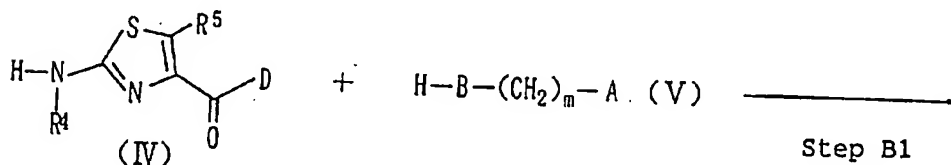
- 28 -

tion reaction in which a palladium carbon or the like is used as a catalyst, or a combination thereof. Incidentally, when a phthalimide-substituted alkyl halide is employed in the N-substitution reaction using an alkyl halide, it is possible to convert the phthalimide group into an amino group by a base such as methylamine (Gabriel synthesis) and then subject the resulting amino group to the N-substitution reaction.

The O-substitution reaction can be effected by the method known to date such as alkylation or acylation. It is possible to effect the O-substitution reaction as needed in accordance with the reaction in which a carboxylic acid or reactive derivative thereof is used or the reaction in which an alkyl halide is used, or a combination thereof.

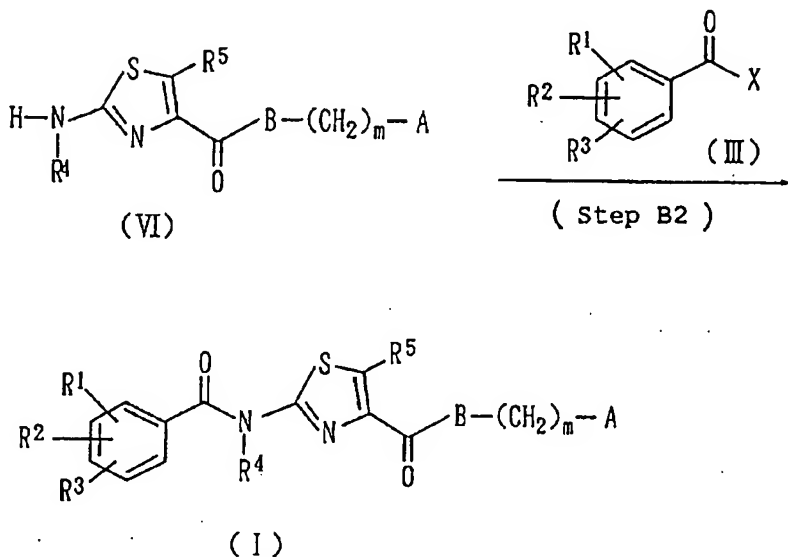
Incidentally, as Compound (V), a commercially-available compound can be employed or alternatively, it can be prepared by using the above-described reactions for N-substitution in combination as needed.

#### Preparation Process B





- 29 -



wherein X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A, B, D and m have the same meanings as defined above.

#### Step B1

Compound (VI) can be prepared by reacting Compound (IV) with Compound (V). The reaction is effected in a similar manner to Step A2.

#### Step B2 -

Compound (VI) obtained in Step B1 can be introduced into the invention compound (I) by being reacted with Compound (III). The reaction is effected in a similar manner to Step A1.

Incidentally, when the invention compound (I) containing as any one of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> an amino group or (lower alkyl)-substituted amino group is prepared, the main reaction is effected after the protection of the amino group of Com-

- 30 -

pound (III), followed by deprotection; or the main reaction is effected using a nitro-containing Compound (III), followed by reduction after the main reaction or after the reaction in Step A2 to convert the nitro group into an amino group.

When the thiazole derivative (II) or invention compound (I) containing as any one of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  a hydroxy group is prepared, it is possible to use an alkoxy-containing Compound (III) instead of using a hydroxy-containing Compound (III). When the alkoxy-containing Compound (III) is used, the derivative or the invention compound is prepared, subsequent to the main reaction or the reaction in Step A2, by the dealkylation reaction using pyridine hydrochloride, boron tribromide, a solution of hydrogenbromide solution in acetic acid, or catalytic reduction to convert the alkoxy group into a hydroxy group.

When the thiazole derivative (II) or invention compound (I) containing as any one of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  an alkyl-carboxyloxy group is prepared, a carboxylic acid or reactive derivative thereof is acted to the invention compound which has been prepared above and contains as any one of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  a hydroxy group.

When the thiazole derivative (II) or invention compound (I) containing as any one of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  a halogen atom, hydroxy group or nitro group is prepared, a nitrite

- 31 -

salt and a strong acid are acted on the amino-containing compound (III) to convert it into a diazonium salt and then the resulting diazonium salt is converted it into various substituents by the substitution reaction (Sandmeyer method, Gattermann reaction, Schiemann reaction). This procedure can be carried out after the main reaction or after the reaction in the subsequent step A2.

Invention Compound (I) prepared by any one of the above-described Preparation Processes A and B and processes in accordance therewith can be prepared in the form of a salt in a manner known per se in the art.

Invention Compound (I) so obtained has, as will be described later, excellent improving effects on gastrointestinal dysmotility and at the same time has high safety so that it is useful for the prevention and treatment of dysmotility in the gastrointestinal tract. Examples of the symptoms and diseases caused by digestive dysmotility include epigastric discomfort, nausea, vomiting, heart burn, anorexia, epigastric pain, abdominal flatulence, chronic gastritis, reflux esophagitis and postgastrectomy syndrome.

The invention compound (I) can be formed as a composition for oral or parenteral administration, mixed with a pharmaceutically acceptable carrier. The invention compound (I) can be formulated into tablets, powders, granules or capsules by adding suitable additives, for example, an

- 32 -

excipient such as lactose, mannitol, corn starch or crystalline cellulose, a binder such as cellulose derivative, gum arabic or gelatin, a disintegrator such as carboxymethyl cellulose calcium and a lubricant such as talc or magnesium stearate as needed. These solid preparations can also be formed into an enteric-coated preparation by using a covering base such as hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, cellulose acetate phthalate or methacrylate copolymer. As a composition for parenteral administration, the invention compound can be formulated into a liquid agent for injection by using water, ethanol, glycerin and ordinarily-used surfactant, or into a suppository by using a suppository base in combination.

The dosage of the invention compound (I) varies depending on the age, weight, symptom, treatment effects, administration method and administration term. In the case of oral administration, the compound (I) is generally administered at a dose of 0.1 to 2,000 mg/day, preferably 1 to 300 mg/day in one to three portions a day.

(Gastroprokinetic activity)

Force transducers (F-121S; Star Medical) were chronically implanted onto the gastric antrum and duodenum of a male dog (weight: 9 to 10 kg) [Itoh, Z. et al., Am. J. Dig. Dis., 22, 117-124(1977)]. The test was carried out two

- 33 -

hours after feeding (30 g/kg, Gaines meal; Ajinomoto General Foods). Contraction signals obtained from each transducer were amplified (RTA-1200; Nihon Kohden) and recorded on a recorder and a computer.

The area under the contraction wave and base line in the antrum was integrated by an analysis program (DSSFFT, V. 21; Nihon Kohden). Motor activity in the antrum was expressed as the motor index. The test compound was dissolved in physiological saline and given intravenously.

The results were calculated by the following equation and are shown in Table 1 as % of motor index.

$$\text{Motor index (\%)} = \frac{\text{Motor index for 10 min after administration}}{\text{Motor index for 10 min before administration}} \times 100$$

- 34 -

Table 1

Compound	Dose (mg/kg)	Motor index (%)
Compound of Ex. 3	5	202.3
Compound of Ex. 6	5	284.5
Compound of Ex. 9	5	316.7
Compound of Ex. 10	1	254.8
Compound of Ex. 11	1	310.7
Compound of Ex. 12	0.5	229.5
Compound of Ex. 17	5	356.0
Compound of Ex. 18	5	299.0
Compound of Ex. 19	5	420.9
Compound of Ex. 21	1	157.1
Compound of Ex. 38	1	213.3
Compound of Ex. 115	1	342.9
Compound of Ex. 117	1	437.4
Compound of Ex. 156	1	257.0
Compound of Ex. 162	1	265.7

## (Toxicity Test)

Three ICR mice (4-5 weeks) were employed in each group. Test compound suspended with 5% gum arabic was given orally at a dose of 500 mg/kg. Within one week observation, no case of death was observed in each group.

- 35 -

Examples

The present invention will hereinafter be described more specifically by Referential Examples and Examples but it should however be borne in mind that the present invention is not limited to or by the following examples.

Referential Example 1

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole

In 100 ml of methylene chloride, 21.3 g of 2-amino-4-ethoxycarbonyl-1,3-thiazole was suspended, followed by the addition of 24.8 g of 3,4-dimethoxybenzoyl chloride, 25.3 g of triethylamine and 0.15 g of 4-dimethylaminopyridine. The resulting mixture was refluxed for 2 hours. After the reaction mixture was allowed to cool down, methylene chloride was distilled off under reduced pressure. To the residue, 1000 ml of water was added. Crystals so precipitated were collected by filtration and then recrystallized from ethanol, whereby 30.3 g of the title compound was obtained. Yield: 73%.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.39(3H,t), 3.95(3H,s), 3.97(3H,s), 4.39(2H,q), 6.95(1H,d), 7.46-7.51(2H,m), 7.88(1H,s), 9.91(1H,brs).

- 36 -

Referential Example 2

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-  
1,3-thiazole

In a similar manner to Referential Example 1 except that 2,4,5-trimethoxybenzoyl chloride was used instead of 3,4-dimethoxybenzoyl chloride, the title compound was obtained.

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3299, 3127, 1728, 1665

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.42(3H,t), 3.92(3H,s), 3.97(3H,s),  
4.09(3H,s), 4.43(2H,q), 6.58(1H,s), 7.77(1H,s),  
7.85(1H,s), 11.13(1H,brs).

Referential Example 3

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-(hydroxy-  
carbonyl)-1,3-thiazole

In 100 ml of methanol, 15 g of 2-[N-(2,4,5-trimethoxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole obtained in Referential Example 2 were suspended, followed by the addition of an aqueous solution which had been obtained by dissolving 8.19 g of sodium hydroxide in 100 ml of water. The resulting mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was made acidic with 1N hydrochloric acid and the crystals so precipitated were collected by filtration, whereby 9.2 g of the title compound was obtained. Yield: 66%.



- 37 -

MS (FAB, m/z): 399 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1719, 1655

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.78 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.03 (3H, s),  
6.85 (1H, s), 7.43 (1H, s), 8.00 (1H, s), 9.00 (1H, brs),  
11.52 (1H, brs).

#### Referential Example 4

2-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole

In a similar manner to Referential Example 1 except that 2-(N-methylamino)-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole was used instead of 2-amino-4-ethoxycarbonyl-1,3-thiazole, the title compound was obtained.

MS (EI, m/z): 350 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1719, 1655

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.41 (3H, t), 3.80 (3H, s), 3.92 (3H, s),  
3.95 (3H, s), 4.41 (2H, q), 6.93-6.96 (1H, m), 7.15-  
7.21 (2H, m), 7.90 (1H, s).

#### Referential Example 5

2-(N-Methylamino)-4-[(2-dimethylaminoethyl)amino-carbonyl]-1,3-thiazole

In 3.5 g of N,N-dimethylethylenediamine, 2.5 g of 2-(N-methylamino)-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole was dissolved, followed by stirring at 100 °C for 6 hours. The reaction mixture was poured into isopropyl alcohol and the

- 38 -

crystals so precipitated were collected by filtration, whereby 1.68 g of the title compound was obtained. Yield: 51.5%.

MS(EI, m/z): 228 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3395, 3198, 3104, 2824, 1657

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.27(6H, s), 2.50(2H, t), 2.97(3H, d), 3.49(2H, m), 5.37(1H, br), 7.30(1H, s), 7.46(1H, br).

#### Referential Example 6

2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-hydroxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole acetate

To 18.2 g of 2-[N-(2,4,5-trimethoxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole obtained in Referential Example 2, 17.5 g of pyridine chloride, 3.93 g of pyridine and 150 ml of N,N-dimethylformamide were added, followed by reflux for 6 hours. The reaction mixture was poured into ice water. The crystals so precipitated were collected by filtration, washed with water and then dried under reduced pressure. The crystals so obtained were recrystallized from acetic acid, whereby 14.3 g of the title compound was obtained. Yield: 70%.

MS(EI, m/z): 413 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3135, 1715, 1709, 1644

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.31(3H, t), 1.91(3H, s), 3.78(3H, s), 3.83(3H, s), 4.30(2H, q), 6.61(1H, s), 7.64(1H, s),

- 39 -

8.11(1H,s), 11.5(1H,brs), 12.4(1H,brs).

#### Example 1

2-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate  
(Preparation Process A)

A mixture of 8.41 g of 2-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole obtained in Referential Example 4 and N,N-dimethylethylenediamine was stirred at 100 °C for 4 hours. After being allowed to cool down, the reaction mixture was purified by chromatography on a silica gel column (chloroform:methanol = 5:1), whereby 7.8 g of the title compound was obtained as a free base. The compound so obtained was converted into its maleate and thus, the title compound was obtained. Yield: 82%.

MS(EI,m/z): 392(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3380, 1649

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2.84(6H,s), 3.21-3.35(2H,m), 3.60-3.66(2H,m), 3.70(3H,s), 3.82(3H,s), 3.84(3H,s), 6.01(2H,s), 7.09(1H,d), 7.25-7.28(2H,m), 7.93(1H,s), 8.56(1H,t), 8.60-10.00(1H,br), 13.00-14.00(1H,br).

#### (Preparation Process B)

1.68 g of 2-(N-methylamino)-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole obtained in Referential Example 5 and 2.23 g of p-nitrophenyl 3,4-dimethoxyphenylbenzoate

- 40 -

were stirred at 140°C for 6 hours. The reaction mixture was dissolved in chloroform, washed successively with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and saturated saline and then dried. The solvent was distilled off and the residue was recrystallized from ethyl acetate, whereby 675 mg of the title compound was obtained as a free base. The compound so obtained was converted into a maleate as in Preparation Process 1 and thus, the title compound was obtained.

Example 2

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-aminoethyl)-aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

A mixture of 8 g of 2-[N-(3,4-dimethoxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole obtained in Referential Example 1 and 14.3 g of ethylenediamine was stirred at 100°C for one hour. The reaction mixture was subjected to distillation under reduced pressure. To the residue, 50 ml of methanol was added and crystals so precipitated were collected by filtration, whereby 6.5 g of the title compound was obtained as a free base. The compound was converted into its hydrochloride and thus, the title compound was obtained. Yield: 78%.

MS (FAB, m/z): 351 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3400, 3381, 1653, 1650

- 41 -

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.99 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.86 (3H, s),  
3.87 (3H, s), 7.11 (1H, d), 7.73-7.80 (2H, m), 8.14 (3H, br),  
8.23 (1H, t), 12.68 (1H, br), 13.00-14.00 (1H, br).

In a similar manner to Example 1 or 2, Compounds of Examples 3 to 21 which will be described below were prepared using a compound selected from those obtained in Referential Examples 1 to 5.

Example 3

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

MS (FAB, m/z): 379 ( $\text{MH}^+$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3359, 1650, 1551

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.83 (6H, s), 3.24 (2H, t), 3.64 (2H, q),  
3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.03 (2H, s), 7.12 (1H, d),  
7.71-7.80 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.20 (1H, brs),  
12.58 (3H, brs).

Example 4

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(1-imidazolyl)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

MS (EI, m/z): 401 ( $\text{M}^+$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3142, 1676, 1578

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.73-3.86 (8H, m), 4.39-4.42 (2H, m),  
7.11 (1H, d), 7.66-8.28 (6H, m), 9.20-9.21 (1H, m),  
12.64 (1H, br), 14.77 (1H, br), 13.00-14.00 (1H, br).

- 42 -

Example 5

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 407 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3390, 3246, 1684, 1659

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25 (6H, t), 3.13-3.25 (6H, m), 3.65-3.72 (2H, m), 3.87 (6H, s), 7.12 (1H, d), 7.73-7.80 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.40 (1H, t), 10.57 (1H, br), 12.67 (1H, br).

Example 6

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

MS (EI, m/z): 434 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3403, 1671, 1651

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30 (12H, d), 3.10-3.78 (6H, m), 3.86 (6H, s), 6.05 (2H, s), 7.12 (1H, d), 7.70-7.89 (3H, m), 8.30-8.70 (3H, br), 12.54 (1H, s).

Example 7

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[N-methyl-N-(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole fumarate

MS (FAB, m/z): 393 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3453, 1617, 1516, 1269

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.40 (6H, br), 2.81 (2H, m), 3.06 (3H, m), 3.68 (2H, brs), 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.59 (2H, s), 7.11 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.77 (2H, m).

- 43 -

Example 8

2-[N-(2,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylamino-ethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

MS(EI,m/z): 377 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3335, 1709, 1653

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2.59(2H,t), 2.84(6H,s), 3.61(2H,q),  
3.89(3H,s), 4.04(3H,s), 6.02(2H,s), 6.73-6.80(2H,m),  
7.87-7.96(2H,m), 8.47(1H,t), 8.60-10.00(1H,br),  
11.23(1H,s), 13.00-14.00(1H,br).

Example 9

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethyl-aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

MS(EI,m/z): 407 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3322, 1657, 1611

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2.83(6H,s), 3.25(2H,t), 3.60(2H,t),  
3.78(3H,s), 3.93(3H,s), 4.07(3H,s), 6.02(2H,s),  
6.89(1H,s), 7.51(1H,s), 7.89(1H,s), 8.52(1H,t), 8.60-  
10.00(1H,br), 11.25(1H,s), 13.00-14.00(1H,br).

Example 10

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diethyl-aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

MS(FAB,m/z): 437 (MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3380, 3331, 1664, 1610

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.21(6H,t), 3.16-3.26(6H,m), 3.57-

- 44 -

3.64 (2H,m), 3.93 (3H,s), 4.07 (3H,s), 4.20 (3H,s),  
6.01 (2H,s), 6.89 (1H,s), 7.51 (1H,s), 7.89 (1H,s),  
8.51 (1H,br), 11.24 (1H,br), 13.00-14.00 (1H,br).

Example 11

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

MS(EI,m/z): 464 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3320, 1660, 1609

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.29 (12H,d), 3.18-3.77 (6H,m),  
3.79 (3H,s), 3.93 (3H,s), 4.07 (3H,s), 6.02 (2H,s),  
6.89 (1H,s), 7.51 (1H,s), 7.89 (1H,s), 8.50-8.55 (2H,br),  
13.00-14.00 (1H,br).

Example 12

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[N-methyl-N-(2-  
diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole  
maleate

MS(EI,m/z): 478 (M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3333, 1657, 1620

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.15-1.43 (12H,br), 3.05-3.78 (12H,m),  
3.92 (3H,s), 4.04 (3H,s), 6.03 (2H,s), 6.87 (1H,s),  
7.46 (1H,br), 7.70 (1H,s), 8.30-8.90 (1H,br), 11.30-  
11.45 (1H,m), 13.00-14.00 (1H,br).

Example 13

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-isopropyl-



- 45 -

N-methylamino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 437 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3220, 2965, 1657

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05 (6H, d), 2.27 (3H, s), 2.62 (2H, t),  
2.90 (1H, m), 3.49 (2H, dd), 3.93 (3H, s), 3.99 (3H, s),  
4.11 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.64 (1H, brs), 7.74 (1H, s),  
7.78 (1H, s), 11.05 (1H, s).

Example 14

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-isopropyl-  
N-ethylamino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydro-  
chloride

MS (EI, m/z): 451 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3350, 2970, 1655, 1609

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.27 (9H, m), 3.16 (4H, m), 3.64 (3H, brs),  
3.78 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.89 (1H, s),  
7.51 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.69 (1H, t), 10.11 (1H, brs),  
11.31 (1H, s).

Example 15

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-[N-[2-(3,4-  
dimethoxyphenyl)ethyl]-N-methylamino]ethyl]amino-  
carbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 559 (MH<sup>+</sup>)

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3300, 3250, 1655

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.38 (3H, s), 2.66-2.75 (4H, m), 3.53-

- 46 -

3.56(2H,m), 3.76-3.86(2H,m), 3.80(3H,s), 3.85(3H,s),  
3.91(3H,s), 3.97(3H,s), 4.04(3H,s), 6.56(1H,s), 6.75-  
6.82(3H,m), 7.52(1H,br), 7.74-7.75(2H,m), 11.04(1H,br).

Example 16

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-[N-(2-  
hydroxyethyl)-N-isopropylamino]ethyl]aminocarbonyl]-1,3-  
thiazole

MS(FAB,m/z): 467(MH<sup>+</sup>)

IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 3322, 1655

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.05(6H,d), 2.64(2H,t), 2.30(1H,br),  
2.70(2H,t), 3.02(1H,quint), 3.47(2H,q), 3.61(2H,t),  
3.92(3H,s), 3.99(3H,s), 4.14(3H,s), 6.58(1H,s),  
7.71(1H,br), 7.74(1H,s), 7.77(1H,s), 11.20(1H,brs).

Example 17

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(2-  
isooxazolynyl)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS(FAB,m/z): 249(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3312, 1732, 1662

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2.35(2H,quint), 3.42(2H,t), 3.76-  
3.81(2H,m), 3.92(3H,s), 3.99(3H,s), 4.03(3H,s),  
4.16(2H,t), 6.58(1H,s), 7.77(1H,s), 7.87(1H,s),  
11.12(1H,s)

Example 18

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-

- 47 -

isopropylamino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 423 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3220, 2959, 1659, 1608

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.09 (6H, d), 2.86 (3H, m), 3.54 (2H, dd),  
3.93 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.13 (3H, s), 6.59 (1H, s),  
7.55 (1H, t), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, s), 11.00 (1H, brs).

Example 19

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-[N-(ethoxycarbonylmethyl)-N-isopropyl]aminoethyl]-aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 496 (MH<sup>+</sup>)

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3346, 1743, 1655

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06 (6H, d), 1.26 (3H, t), 2.79 (2H, t),  
3.06 (1H, quint), 3.33 (2H, s), 3.48 (2H, q), 3.93 (3H, s),  
3.99 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.23 (2H, q), 6.59 (1H, s),  
7.75 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.89-7.91 (1H, m), 11.10 (1H, s).

Example 20

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-[N-(hydroxycarbonylmethyl)-N-isopropyl]aminoethyl]-aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 467 (MH<sup>+</sup>)

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3307, 1655

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.00 (6H, d), 2.88 (2H, t), 3.13 (1H, quint),  
3.15 (2H, s), 3.48-3.52 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.92 (3H, s),

- 48 -

4.05 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.53-  
8.56 (1H, m), 8.73-8.76 (1H, m), 12.23 (1H, br).

Example 21

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(3-dimethylamino-  
propyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole fumarate

MS (FAB, m/z): 393 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3389, 1695

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.74 (2H, q), 2.33 (6H, s), 3.17 (2H, s),  
3.32 (2H, q), 3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.51 (1H, s),  
7.11 (1H, d), 7.77 (2H, m), 7.97 (1H, t).

Example 22

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[2-(1-piperazinyl)-  
ethylaminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

A mixture of 10.0 g of 2-[N-(3,4-dimethoxybenzoyl)-  
amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole obtained in Referen-  
tial Example 1 and 15.4 g of 2-(1-piperazinyl)ethylamine  
was stirred at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was  
subjected to distillation under reduced pressure. To the  
residue, 10 ml of methanol was added. The crystals so pre-  
cipitated were collected by filtration. After conversion  
into a maleate, the resulting crystals were recrystallized  
from methanol, whereby 12.2 g of the title compound was ob-  
tained. Yield: 77%.

MS (FAB, m/z): 420 (MH<sup>+</sup>)

- 49 -

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3568, 3550, 3416, 1668

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2.49-2.63 (4H, m), 3.07-3.10 (2H, m), 3.31-3.46 (6H, m), 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.02 (2H, s), 7.12 (1H, d), 7.72-7.83 (4H, m), 8.47 (1H, br), 12.50 (1H, br), 13.00-14.00 (2H, br).

## Example 23

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethylaminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

In 30 ml of formic acid, 2.0 g of the compound obtained in Example 22 in the form of a free base was dissolved. To the resulting solution, 950 mg of 35% formaldehyde was added, followed by stirring at 80°C for one hour. After allowed to cool down, the reaction mixture was subjected to distillation under reduced pressure. To the residue, 20 ml of ethanol was added, followed by the addition of a 4N hydrochloric acid - dioxane solution. The crystals so precipitated were collected by filtration. The crystals so obtained were recrystallized from methanol, whereby 1.6 g of the title compound was obtained. Yield: 59%.

MS (FAB,  $m/z$ ): 434 ( $\text{MH}^+$ )IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3280, 3200, 1655 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2.83 (3H, s), 3.38-3.71 (12H, m),

- 50 -

3.86(3H,s), 3.87(3H,s), 7.12(1H,d), 7.73-7.95(3H,m),  
8.31(1H,br), 12.68(1H,br), 13.00-14.00(1H,br).

Example 24

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethylaminocarbonyl]-1,3-thiazole trihydrochloride

In 30 ml of methanol, 2.0 g of the compound obtained in Example 22 in the form of a free base was suspended. To the resulting suspension, 1.4 g of a 40% aqueous solution of glyoxal was added, followed by stirring at room temperature for 3 hours. After ice cooling, the reaction mixture was added with 400 mg of sodium borohydride. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours. To the reaction mixture, 50 ml of water was added, followed by extraction with a mixed solution of chloroform and methanol. The organic layer was washed with 2N hydrochloric acid. By the addition of potassium carbonate, the water layer was made alkaline, followed by extraction with a mixed solution of chloroform and methanol. After drying through molecular sieves, the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on a silica gel column (chloroform:methanol = 20:1). The compound so obtained was dissolved in 20 ml of ethanol, followed by the addition of a 4N hydrochloric acid - dioxane solution. The crystals so precipitated were col-

- 51 -

lected by filtration, followed by recrystallization from ethanol, whereby 650 mg of the title compound was obtained.

Yield: 27%.

MS (FAB, m/z): 464 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3300, 3225, 1676

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.38-2.53 (12H, m), 3.19-3.51 (5H, m),  
3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.09 (1H, d), 7.52-7.77 (4H, m),  
11.00-11.50 (1H, br), 13.00-14.00 (3H, br).

#### Example 25

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[2-[(2-thiazolidinidene)imino]ethylaminocarbonyl]-1,3-thiazole

A mixture of 5 g of the compound obtained in Example 2 in the form of a free base and 5.7 g of 2-methylthiothiazoline was stirred at 150°C for one hour. After the reaction mixture was allowed to cool down, 50 ml of methanol was added. The crystals so precipitated were collected by filtration, whereby 3.63 g of the title compound was obtained. Yield: 58%.

MS (FAB, m/z): 436 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3400, 3000, 1642

<sup>1</sup>H-NMR (CH<sub>3</sub>OD) δ: 3.56-3.66 (6H, m), 3.94 (6H, s), 4.01 (2H, t),  
7.10 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.69 (1H, dd), 7.82 (1H, s).

In a similar manner to Example 25, compounds of Example 26 to 28 were prepared.

- 52 -

Example 26

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[2-[(2-pyrrolidinidene)imino]ethylaminocarbonyl]-1,3-thiazole  
hydroiodide

MS (FAB, m/z): 418 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3420, 3083, 1649, 1618

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.03 (2H, q), 2.78 (2H, t), 3.41-  
3.63 (6H, m), 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.12 (1H, d),  
7.71 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 8.06 (1H, brs),  
9.55 (2H, brs), 12.57 (1H, brs).

Example 27

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[2-[(2-oxazolidinidene)imino]ethylaminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 420 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3380, 2910, 1643

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.34 (2H, t), 3.54 (2H, t), 3.70 (2H, t),  
3.92 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.29 (2H, t), 7.08 (1H, d),  
7.63 (1H, d), 7.68 (1H, q), 7.76 (1H, s).

Example 28

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[2-[(2-imidazolidinidene)imino]ethylaminocarbonyl]-1,3-thiazole  
hydrochloride

MS (FAB, m/z): 419 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3389, 3197, 1676



- 53 -

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.17 (1H, s), 3.31 (2H, m), 3.40 (2H, brs),  
3.57 (4H, s), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.92 (1H, d),  
7.26 (1H, s), 7.68 (2H, m), 8.31 (1H, br).

Example 29

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(4-dimethylamino-  
butyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

To 5 g of the compound obtained in Referential Example 1, 13.1 g of 1,4-butanediamine was added, followed by stirring at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was subjected to distillation under reduced pressure. To the residue, water was added. The resulting mixture was extracted with a mixed solution of chloroform and methanol, followed by drying through molecular sieves. The solvent was then distilled off, whereby 4.5 g of 2-[N-(3,4-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(4-aminobutyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole was obtained.

Then, the compound so obtained was dissolved in 45 ml of formic acid. Under ice cooling, 2.3 g of a 35% aqueous solution of formaldehyde was added to the resulting solution, followed by reflux for one hour. After the reaction mixture was subjected to distillation under reduced pressure, the residue was neutralized with an aqueous solution of sodium bicarbonate, followed by extraction with a mixed solution of chloroform and methanol. The extract was dried

- 54 -

through molecular sieves and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue so obtained was purified by chromatography on a silica gel column (chloroform:methanol = 50:1), whereby 1.0 g of the title compound was obtained in the form of a free base. The compound was converted into its dihydrochloride and thus, the title compound was obtained.

MS (FAB, m/z): 407 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3350, 3245, 1601

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.55 (2H, m), 1.64 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.03 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.12 (1H, d), 7.73-7.80 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.97 (1H, t), 10.48 (1H, br), 12.64 (1H, br).

#### Example 30

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethoxy)carbonyl]-1,3-thiazole

In 10 ml of N,N-dimethylformamide, 278 mg of sodium hydride was suspended. To the resulting suspension, 620 mg of N,N-dimethylaminoethanol was added dropwise, followed by stirring at room temperature for one hour. In another 10 ml portion of N,N-dimethylformamide, 1.57 g of 2-[N-(2,4,5-trimethoxybenzoyl)amino]-4-(hydroxycarbonyl)-1,3-thiazole was suspended. To the resulting suspension, 827 mg of carbonyl diimidazole was added, followed by stirring at room temperature for one hour. Two reaction mixtures so ob-

- 55 -

tained were combined and were stirred at 100°C for one hour. The reaction mixture was poured into an ice water and the crystals so precipitated were collected by filtration. The crystals so obtained were recrystallized from isopropyl alcohol, whereby 1.4 g of the title compound was obtained. Yield: 74%.

MS (FAB, m/z): 410 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3316, 1727, 1655

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.35 (6H, s), 2.73 (2H, t), 3.92 (3H, s),  
3.99 (3H, s), 4.10 (3H, s), 4.46 (2H, t), 6.58 (1H, s),  
7.77 (1H, s), 7.86 (1H, t), 11.14 (1H, brs).

In a similar manner to Example 30, compounds of Example 31 to 33 which will be described later were prepared.

#### Example 31

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diethylaminoethoxy)carbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 438 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3308, 1721, 1659

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07 (6H, t), 2.63 (4H, q), 2.86 (2H, t),  
3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.42 (2H, t),  
6.58 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.83 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

#### Example 32

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethoxy)carbonyl]-1,3-thiazole

- 56 -

MS (FAB, m/z): 466 (MH<sup>+</sup>)IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3306, 1721, 1655<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.04 (12H, d), 2.80 (2H, t), 3.04 (2H, q),  
3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.28 (2H, t),  
6.58 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.84 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

## Example 33

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylamino-  
ethoxy)carbonyl]-1,3-thiazoleMS (FAB, m/z): 380 (MH<sup>+</sup>)IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3245, 1738, 1680<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.31 (6H, s), 2.68 (2H, t), 3.94 (3H, s),  
3.96 (3H, s), 4.38 (2H, t), 6.94 (1H, d), 7.48-7.53 (2H, m),  
7.87 (1H, s), 9.50 (1H, brs).

In a similar manner to Referential Example 1 except that 3,4-dimethoxybenzoyl chloride was replaced by a corresponding 3-substituted benzoyl chloride, an intermediate was prepared. In a similar manner to Example 2, compounds of Examples 34 to 41, which will be described below, were prepared using the intermediate so obtained.

## Example 34

2-[N-(2-Amino-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-  
dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydro-  
chlorideMS (FAB, m/z): 394 (MH<sup>+</sup>)

- 57 -

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3393, 2955, 1655, 1526, 1296

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2.80(3H,s), 2.82(3H,s), 3.26(2H,q),  
3.68(2H,q), 3.80(3H,s), 3.82(3H,s), 4.40-6.40(4H,br),  
6.83(1H,s), 7.53(1H,s), 7.98(1H,s), 8.43(1H,t),  
10.59(1H,brs).

Example 35

2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS(FAB,m/z): 424(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3428, 1663, 1549, 1522, 1298

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2.20(6H,s), 2.43(2H,t), 3.37(2H,q),  
3.93(6H,s), 7.36(1H,s), 7.70(2H,m), 7.84(1H,s).

Example 36

2-[N-(2-Bromo-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS(FAB,m/z): 457(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3410, 1672, 1657, 1545, 1507, 1269

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2.22(6H,s), 2.57(2H,t), 3.54(2H,q),  
3.91(3H,s), 3.94(3H,s), 7.09(1H,s), 7.36(1H,s),  
7.57(1H,t), 7.76(1H,s).

Example 37

2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-hydroxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS(FAB,m/z): 395(MH<sup>+</sup>)

- 58 -

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3401, 1655, 1549, 1491, 1244, 1217, 1206

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)δ: 2.58(6H,s), 2.93(2H,t), 3.48(2H,q),  
3.72(3H,s), 3.75(3H,s), 6.43(1H,s), 7.42(1H,s),  
7.59(1H,s), 8.25(1H,t).

Example 38

2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-hydroxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

A mixture of 15.4 g of 2-[N-(4,5-dimethoxy-2-hydroxybenzoyl)amino]-4-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole acetate obtained in Referential Example 6 and 26.9 g of diisopropylethylenediamine was stirred at 120°C for 30 minutes under an argon gas stream. The reaction mixture was subjected to distillation under reduced pressure. To the residue, chloroform was added for dilution, followed by washing with water. The chloroform layer was dried over sodium sulfate. The solvent was distilled off under reduced pressure, whereby 11.7 g of the title compound was obtained. Yield: 69%.

MS(FAB,m/z): 451(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3401, 1661, 1522, 1267

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.32(12H,m), 3.16(2H,m), 3.63(4H,m),  
3.77(3H,s), 3.82(3H,s), 6.84(1H,s), 7.50(1H,s),  
7.89(1H,s), 8.71(1H,t), 9.56(1H,br), 11.79(1H,brs),  
12.00(1H,br).

- 59 -

In addition, 11.7 g of the title compound was dissolved in isopropyl alcohol. A hydrochloric acid gas was blown into the resulting solution under ice cooling. The crystals so precipitated were collected by filtration, followed by recrystallization from a mixed solvent of isopropyl alcohol and water, whereby 14.0 of the hydrochloride of the title compound was obtained.

Example 39

2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-dimethylaminobenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

MS (FAB, m/z): 422 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3410, 1526, 1422, 1339, 1294

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.81 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.12 (6H, s),  
3.28 (2H, q), 3.68 (2H, q), 3.94 (3H, s), 4.80 (3H, s),  
7.49 (1H, s), 7.67 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.99 (1H, brs),  
10.76 (1H, brs).

Example 40

2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 393 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3474, 2983, 1674, 1561, 1271, 1146

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.15 (6H, s), 2.50 (3H, s), 2.55 (2H, t),  
3.53 (2H, q), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.76 (1H, s),

- 60 -

7.22 (1H, s), 7.62 (1H, t), 7.71 (1H, s).

Example 41

2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-acetylaminobenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 436 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3565, 1650, 1555, 1534, 1292

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.24 (9H, s), 2.57 (2H, t), 3.50 (2H, q),  
3.76 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.38 (1H, s), 7.62 (1H, t),  
7.74 (1H, s), 8.43 (1H, s).

Example 42

2-[N-(Benzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

MS (EI, m/z): 318 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3400, 1669, 1644

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.81 (6H, d), 3.24-3.30 (2H, m),  
3.65-3.72 (2H, m), 7.53-7.70 (3H, m), 8.00-8.41 (4H, m),  
10.58 (1H, brs), 12.84 (1H, s).

Example 43

2-[N-(2-Methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3320, 3050, 1660, 1610, 1570, 1540

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.83 (6H, s), 2.76 (2H, q), 3.61 (2H, q),  
3.98 (3H, s), 6.02 (2H, s), 7.13 (1H, t), 7.27 (1H, d),  
7.58-7.63 (2H, m), 7.84 (1H, dd), 7.93 (1H, s), 9.30 (2H, brs),



- 61 -

11.67 (1H, s).

## Example 44

2-[N-(3-Methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)-aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3200, 2966, 2689, 1690, 1670, 1580, 1560, 1520 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2.80 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.26 (2H, q), 3.68 (2H, q), 3.86 (3H, s), 6.91 (1H, brs), 7.71-7.24 (1H, m), 7.47 (1H, t), 7.65-7.70 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.39 (1H, t), 10.68 (1H, brs), 12.84 (1H, brs).

## Example 45

2-[N-(3-Chlorobenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)-aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 1669, 1659, 1541 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2.83 (6H, s), 3.24 (2H, t), 3.31 (3H, brs), 3.63 (2H, m), 6.02 (2H, s), 7.60 (1H, t), 7.72 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.21 (1H, t).

## Example 46

2-[N-(4-Methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)-aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3150, 3050, 2950, 2700, 1670, 1655, 1603 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2.80 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.25 (2H, q), 3.68 (2H, q), 3.85 (3H, s), 4.68 (1H, s), 7.05-7.15 (2H, m),

- 62 -

7.96(1H,s), 8.01-8.15(2H,m), 8.36(1H,t), 10.54(1H,s),  
12.64(1H,s).

Example 47

2-[N-(2,3-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

MS(EI,m/z): 318(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3403, 3297, 1671, 1580

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2.83(6H,s), 3.25(2H,t), 3.61(2H,q),  
3.88(3H,s), 3.89(3H,s), 6.02(2H,s), 7.20-7.33(3H,m),  
7.91(1H,s), 8.35(1H,t), 9.00-10.00(2H,br),  
12.00(1H,brs).

Example 48

2-[N-(2-Hydroxy-3-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

MS(EI,m/z): 304(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3400, 1660, 1551

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2.83(6H,s), 3.26(2H,t), 3.60(2H,q),  
3.89(3H,s), 6.03(2H,s), 6.94(1H,t), 7.22(1H,dd),  
7.59(1H,dd), 7.85(1H,s), 8.54(1H,t), 9.00-12.00(3H,br).

Example 49

2-[N-(4-Hydroxy-2-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-  
diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihy-  
drochloride

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.29-1.33(12H,m), 2.47-2.51(2H,m),

- 63 -

3.19-3.58 (4H,m), 3.59-3.76 (2H,m), 3.97 (3H,s),  
6.82 (1H,s), 7.87 (1H,s), 7.90 (1H,s), 8.53-8.68 (1H,m),  
9.09-9.23 (1H,m), 11.28 (1H,s), 11.41 (1H,s).

Example 50

2-[N-(2-Hydroxy-4-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.22 (12H,d), 2.88-2.91 (2H,m),  
3.25-3.31 (2H,m), 3.61-3.65 (2H,m), 3.82 (3H,s),  
6.41-6.50 (2H,m), 7.69 (1H,s), 7.81-7.84 (1H,m),  
8.07 (1H,d), 10.82 (1H,s), 11.43 (1H,s).

Example 51

2-[N-(2,5-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate  
MS(EI,m/z): 378 (M<sup>+</sup>)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3305, 1661  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2.84 (6H,s), 3.26 (2H,t), 3.61 (2H,q),  
3.79 (3H,s), 3.96 (3H,s), 6.02 (2H,s), 7.18-7.43 (3H,m),  
7.91 (1H,s), 8.43 (1H,t), 8.50-11.00 (2H,br),  
11.63 (1H,brs).

Example 52

2-[N-(2,6-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate  
MS(EI,m/z): 318 (M<sup>+</sup>)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3303, 1661, 1599

- 64 -

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.81 (6H, s), 3.23 (2H, t), 3.61 (2H, q),  
3.76 (6H, s), 6.02 (2H, s), 6.75 (2H, d), 7.40 (1H, t),  
7.85 (1H, s), 8.13 (1H, t), 9.00-9.50 (2H, br), 12.40 (1H, brs).

Example 53

2-[N-(3,5-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3600, 3250, 3100, 1650, 1637, 1601

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.80 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.30-  
3.60 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.83 (6H, s), 6.75 (1H, s),  
7.28 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.30-8.40 (1H, m),  
10.38 (1H, brs), 12.79 (1H, s).

Example 54

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-methyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 1674, 1601, 1560

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.57 (3H, t), 3.08 (2H, t), 3.63 (2H, q),  
3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.88 (1H, brs), 7.12 (1H, d),  
7.74-7.80 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.28 (1H, t), 9.11 (2H, brs),  
12.70 (1H, brs).

Example 55

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[N-(2-methylamino-  
ethyl)-N-methylaminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochlo-  
ride

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 1680, 1636, 1559, 1279

- 65 -

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$ : 3.20 (6H, s), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s),  
3.99 (4H, s), 6.99 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.80 (1H, dd),  
7.84 (1H, d).

Example 56

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-isopropyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.42 (6H, d), 3.26-3.39 (2H, m),  
3.45-3.51 (1H, m), 3.68-3.79 (2H, m), 3.89 (3H, s),  
3.93 (3H, s), 6.26 (2H, s), 6.94-6.97 (1H, m), 7.58 (1H, s),  
7.59 (1H, s), 7.93 (1H, d), 8.84-8.91 (1H, m), 9.39 (2H, s),  
11.10 (1H, s).

Example 57

2-[N-(4-Hydroxy-3-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-  
diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihy-  
drochloride

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ : 1.30-1.37 (12H, m), 3.16-3.20 (2H, m),  
3.59-3.67 (4H, m), 3.82 (1H, s), 3.87 (3H, s), 6.91-  
6.94 (1H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.91 (1H, s),  
8.40-8.45 (1H, m), 9.97-9.99 (2H, m), 12.55 (1H, s).

Example 58

2-[N-(3-Hydroxy-4-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-  
diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihy-  
drochloride

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ : 1.30-1.37 (12H, m), 3.13-3.18 (2H, m),

- 66 -

3.57 (1H, s), 3.56-3.65 (4H, m), 3.86 (3H, s), 7.04-  
7.07 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.63-7.67 (1H, m), 7.90 (1H, s),  
8.41-8.50 (1H, m), 9.94-9.99 (2H, m), 12.51 (1H, s).

Example 59

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-2-pyridyl-  
amino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride  
MS (FAB, m/z): 428 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.60 (2H, brs), 3.76 (2H, brs), 3.85 (3H, s),  
3.87 (3H, s), 6.82-6.87 (1H, m), 7.08-7.14 (2H, m),  
7.73-7.79 (2H, m), 7.85-7.92 (2H, m), 8.10 (1H, brs),  
9.09 (1H, brs), 12.67 (1H, s), 14.09 (2H, brs).

Example 60

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(1-pyrrolidyl)-  
ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate  
MS (FAB, m/z): 405 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3450, 1669, 1545, 1515

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.10 (4H, brs), 3.30-3.32 (4H, m),  
3.46 (2H, t), 3.87 (2H, t), 3.92 (3H, s), 3.93 (3H, s),  
6.23 (2H, s), 7.09 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.68 (1H, dd),  
7.83 (1H, s).

Example 61

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(1-piperidyl)-  
ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride  
MS (FAB, m/z): 419 (MH<sup>+</sup>)

- 67 -

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3300, 1675, 1665, 1605, 1555, 1534

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)δ: 1.45-2.05(6H,m), 2.90-3.10(2H,m),  
3.41(2H,t), 3.63-3.81(4H,m), 3.93(6H,s), 6.26(2H,s),  
7.10(1H,d), 7.61(1H,d), 7.69(1H,dd), 7.84(1H,s).

Example 62

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(2-pyrrolidon-1-yl)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3411, 1684, 1650, 1603

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.91(2H,quint), 2.18(2H,t),  
3.30-3.50(6H,m), 3.85(3H,s), 3.87(3H,s), 7.11(1H,d),  
7.70-7.80(2H,m), 7.83(1H,s), 7.91(1H,t), 12.63(1H,s).

Example 63

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(2-piperidon-1-yl)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3450, 1650, 1613, 1551, 1518

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.60-1.80(4H,m), 2.18(2H,t),  
3.25-3.40(2H,m), 3.40-3.50(4H,m), 3.85(3H,s),  
3.87(3H,s), 7.11(1H,d), 7.70-7.79(3H,m), 7.80(1H,s),  
7.95(1H,brs).

Example 64

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-guanidinoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

MS(FAB,m/z): 393(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3160, 1663, 1603, 1565, 1532

- 68 -

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.32-3.46 (4H, m), 3.86 (3H, s),  
3.87 (3H, s), 6.52 (2H, brs), 7.10-7.65 (3H, m), 7.73-  
7.79 (2H, m), 7.86-7.90 (2H, m), 8.03-8.07 (1H, m),  
12.67 (1H, brs).

## Example 65

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[2-[3-(1-methyl-  
thioureido)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydro-  
chloride

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.79-2.98 (2H, m), 3.57 (3H, s),  
3.62-3.73 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.19-  
5.74 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.73-7.78 (2H, m), 7.94 (1H, s),  
8.19-8.29 (1H, m), 8.92-9.08 (1H, m), 10.02-10.31 (1H, m),  
12.49-12.78 (1H, m).

## Example 66

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-[3-(1,2-  
dimethyl)thioureido]ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole  
dihydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.38 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.47-3.53 (2H, m),  
3.58-3.63 (2H, m), 3.97 (6H, s), 5.55 (4H, brs),  
6.96-6.99 (1H, m), 7.66-7.74 (4H, m).

## Example 67

2-[N-(2,3,4-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

$\text{IR}(\text{KBr}) \text{cm}^{-1}$ : 3400, 3300, 1660



- 69 -

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.82 (6H, s), 3.24 (2H, t), 3.58 (2H, q),  
3.82 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.01 (2H, s),  
7.03 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.89 (1H, s), 8.44 (1H, t),  
9.25 (2H, brs), 11.56 (1H, s).

Example 68

2-[N-(2,3,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

MS (EI, m/z): 348 ( $M^+$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3306, 1667, 1607

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.83 (6H, s), 3.25 (2H, t), 3.61 (2H, q),  
3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.02 (2H, s),  
6.85 (1H, d), 6.88 (1H, d), 7.92 (1H, s), 8.37 (1H, t),  
9.00-9.50 (2H, br), 11.98 (1H, brs).

Example 69

2-[N-(2,3,6-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

MS (EI, m/z): 348 ( $M^+$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3000, 1682, 1650

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.82 (6H, s), 3.23 (2H, t), 3.61 (2H, q),  
3.72 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.02 (2H, s),  
6.80 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.15 (1H, t),  
8.80-10.00 (2H, br), 12.51 (1H, brs).

Example 70

2-[N-(2,4,6-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethyl-

- 70 -

aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 2360, 1670

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 2.84(6H,s), 3.25(2H,t), 3.61(2H,t),  
3.76(6H,s), 3.83(3H,s), 6.01(2H,s), 6.30(2H,s),  
7.82(1H,s), 8.13(1H,t), 9.25(2H,brs), 12.24(1H,s).

Example 71

2-[N-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole fumarate

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 1670, 1590, 1550

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ : 2.31(6H,s), 2.58(2H,t), 3.46(2H,q),  
3.76(3H,s), 3.89(6H,s), 6.58(2H,s), 7.49(2H,s),  
7.81(1H,t), 7.85(1H,s).

Example 72

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-cyclopropyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS(FAB,  $m/z$ ): 421 ( $\text{MH}^+$ )

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1512, 1259, 1024

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 0.36-0.53(4H,m), 2.20(1H,ddd),  
2.97(2H,t), 3.56(2H,q), 3.93(3H,s), 4.00(3H,s),  
4.14(3H,s), 6.59(1H,s), 7.48(1H,t), 7.76(1H,s),  
7.78(1H,s), 11.05(1H,s).

Example 73

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-tert-butyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

- 71 -

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.30 (9H, s), 2.98-3.09 (2H, m),  
3.17 (1H, s), 3.53-3.70 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.93 (3H, s),  
4.08 (3H, s), 6.89 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.49-  
8.63 (1H, m), 8.82-9.00 (2H, m), 11.32 (1H, s).

Example 74

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(3-diisopropyl-  
aminopropyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

MS (FAB, m/z): 479 ( $\text{MH}^+$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3410, 1674, 1663, 1611, 1584, 1553, 1520

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27-1.34 (12H, m), 2.00-2.06 (2H, m),  
3.06-3.10 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.56-3.62 (2H, m),  
3.78 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.88 (1H, s),  
7.49 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.47 (1H, brs), 9.92 (2H, brs),  
11.33 (1H, s).

Example 75

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[N-(2-diethyl-  
aminoethyl)-N-methyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3320, 1640, 1625

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (6H, t), 3.14 (3H, s), 3.15 (2H, q),  
3.29 (2H, t), 3.76 (3H, s), 3.77 (4H, q), 3.92 (3H, s),  
4.03 (3H, s), 6.02 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.49 (1H, s),  
7.65 (1H, s), 9.50 (2H, brs), 11.26 (1H, s).

Example 76

2-[[N-Methyl-N-(2,4,5-trimethoxybenzoyl)amino]-4-(2-

- 72 -

dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 1655

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 2.91(6H,s), 3.33-3.38(2H,m), 3.55(3H,s),  
3.81-3.99(2H,m), 3.84(3H,s), 3.88(3H,s), 3.96(3H,s),  
6.16(2H,s), 6.55(1H,s), 6.95(1H,s), 7.83(1H,s),  
8.12(1H,t), 12.50(2H,brs).

Example 77

2-[[N-Methyl-N-(2,4,5-trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 1655, 1541

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.37(6H,d), 1.41(6H,d), 3.25-3.35(2H,m),  
3.52(3H,s), 3.58-3.68(2H,m), 3.85(3H,s), 3.86(3H,s),  
3.83-3.89(2H,m), 3.97(3H,s), 6.26(2H,s), 6.56(1H,s),  
6.91(1H,s), 7.82(1H,s), 8.88(1H,t), 10.70(1H,s).

Example 78

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-di-n-propylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1663, 1611, 1550

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ : 0.91(6H,t), 1.65-1.80(4H,m),  
3.00-3.10(4H,m), 3.20-3.25(2H,m), 3.60-3.70(2H,m),  
3.79(3H,s), 3.93(3H,s), 4.08(3H,s), 6.89(1H,s),  
7.50(1H,s), 7.91(1H,s), 8.69(1H,t), 10.55(2H,brs),  
11.32(1H,s).

- 73 -

Example 79

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-di-n-butyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

MS (FAB, m/z): 493 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3400, 1655, 1615, 1578, 1561

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93-0.99 (6H, m), 1.33-1.47 (4H, m),  
1.77-1.88 (4H, m), 3.11-3.15 (4H, m), 3.39-3.41 (2H, m),  
3.92 (3H, s), 3.98 (2H, brs), 3.99 (3H, s), 4.21 (3H, s),  
6.58 (1H, s), 7.71 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.93 (1H, brs),  
11.61 (2H, brs), 11.76 (1H, brs).

Example 80

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisobutyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

MS (FAB, m/z): 493 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3650, 1559, 1541, 1509

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.99-1.05 (12H, m), 2.09-2.19 (2H, m),  
3.01-3.05 (4H, m), 3.31 (2H, brs), 3.69-3.71 (2H, m),  
3.79 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.89 (1H, s),  
7.50 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.55 (1H, s),  
11.31 (1H, s).

Example 81

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dicyclo-  
hexylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 545 (MH<sup>+</sup>)

- 74 -

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1657, 1611, 1543, 1518

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.05-1.80(20H,m), 2.57(2H,brs),  
2.77-2.82(2H,m), 3.36-3.43(2H,m), 3.93(3H,s),  
3.99(3H,s), 4.10(3H,s), 6.59(1H,s), 7.73(1H,s), 7.73-  
7.77(1H,m), 7.79(1H,s), 11.06(1H,brs).

Example 82

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-ethyl-N-methylamino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS(EI, m/z): 422 ( $\text{M}^+$ )

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3318, 1650, 1609

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.11(3H,t), 2.30(3H,s), 2.52(2H,q),  
2.61(2H,t), 3.54(2H,q), 3.93(3H,s), 3.99(3H,s),  
4.13(3H,s), 6.59(1H,s), 7.56(1H,brt), 7.75(1H,s),  
7.78(1H,s), 11.05(1H,brs).

Example 83

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-isopropyl-N-n-propylamino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 0.96(3H,t), 1.02-1.10(6H,m),  
1.43-1.60(2H,m), 1.58-1.79(4H,m), 2.38-2.53(2H,m),  
2.59-2.72(2H,m), 2.97-3.09(1H,m), 3.41-3.55(2H,m),  
3.93(3H,s), 3.99(3H,s), 4.10(3H,s), 6.59(1H,s),  
7.74(1H,s), 7.79(1H,s), 7.74-8.02(1H,m), 11.42(1H,s).

Example 84

- 75 -

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-isopropyl-N-n-butylamino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0.91(3H,t), 1.05(6H,d), 1.33-1.47(4H,m), 1.83-2.02(2H,m), 2.45-2.51(2H,m), 2.63-2.68(2H,m), 3.01-3.06(1H,m), 3.44-3.49(2H,m), 3.93(3H,s), 3.99(3H,s), 4.16(3H,s), 6.59(1H,s), 7.74(1H,s), 7.79(1H,s), 7.72-7.79(1H,m), 9.86-9.98(2H,m), 11.07(1H,s).

## Example 85

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-5-chloro-1,3-thiazole dihydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.30-1.37(12H,m), 3.10-3.28(2H,m), 3.53-3.89(4H,m), 3.78(3H,s), 3.93(3H,s), 4.07(3H,s), 6.88(1H,s), 7.46(1H,s), 8.67-8.80(1H,m), 9.76-9.94(2H,m), 11.42(1H,s).

## Example 86

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-5-methyl-1,3-thiazole dihydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.29-1.36(12H,m), 2.68(3H,s), 3.16-3.24(2H,m), 3.52-3.61(4H,m), 3.78(3H,s), 3.92(3H,s), 4.08(3H,s), 6.88(1H,s), 7.50(1H,s), 8.54-

- 76 -

8.63 (1H,m), 9.58-9.70 (2H,m), 11.16 (1H,s).

Example 87

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-methoxy-N-methylamino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB,m/z): 425 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1657, 1608, 1537, 1263, 1024

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.65 (3H,s), 2.87 (2H,t), 3.60 (3H,s),

3.65 (2H,q), 3.93 (3H,s), 4.00 (3H,s), 4.12 (3H,s),

6.59 (1H,s), 7.59 (1H,t), 7.76 (1H,s), 7.78 (1H,s),

11.03 (1H,s).

Example 88

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-2-methoxyethyl-N-isopropylamino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

MS (FAB,m/z): 481 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1655, 1610, 1549, 1271, 1228, 1016

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.28 (6H,d), 3.22-3.35 (4H,m),

3.29 (3H,s), 3.67-3.74 (5H,m), 3.78 (3H,s), 3.93 (3H,s),

4.08 (3H,s), 6.89 (1H,s), 7.50 (1H,s), 7.92 (1H,s),

8.72 (1H,t), 9.96 (2H,brs), 11.32 (1H,s).

Example 89

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-[N-(2-dimethylaminoethyl)-N-methylamino]ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole dimaleate



- 77 -

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3322, 1655

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2.40(3H,s), 2.76(6H,s), 2.83-  
2.95(2H,m), 3.15-3.20(2H,m), 3.43-3.46(4H,m),  
3.50(4H,brs), 3.78(3H,s), 3.93(3H,s), 4.07(3H,s),  
6.12(4H,s), 6.89(1H,s), 7.50(1H,s), 7.84(1H,s),  
8.29(1H,t), 11.26(1H,s).

## Example 90

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-[N-(3,4-  
dimethoxybenzyl)-N-isopropylamino]ethyl]aminocarbonyl]-  
1,3-thiazole

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3339, 1671, 1658, 1611

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.08(6H,d), 2.69(2H,t), 2.95-3.05(1H,m),  
3.44(2H,q), 3.59(2H,s), 3.79(3H,s), 3.81(3H,s),  
3.93(3H,s), 3.99(3H,s), 4.02(3H,s), 6.57(1H,s),  
6.78(1H,d), 6.92(1H,dd), 6.98(1H,d), 7.74(1H,s),  
7.74-7.79(1H,m), 7.79(1H,s), 11.09(1H,s).

## Example 91

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-[N-[2-(3,4-  
dimethoxyphenyl)ethyl]-N-isopropylamino]ethyl]-  
aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3450, 1675, 1600, 1609

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.32(6H,t), 3.07(2H,t), 3.11-  
3.40(4H,m), 3.70-3.80(4H,m), 3.71(3H,s), 3.75(3H,s),  
3.79(3H,s), 3.93(3H,s), 4.08(3H,s), 6.79-6.93(3H,m),

- 78 -

7.51 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.77 (1H, t), 10.52 (1H, brs),  
11.34 (1H, s).

Example 92

2-[N-(2-Ethoxy-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3314, 1661, 1611, 1545, 1514

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.69 (3H, t), 2.29 (6H, s), 2.53 (2H, t),  
3.51 (2H, q), 3.93 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.34 (2H, q),  
6.58 (1H, s), 7.70 (1H, brs), 7.74 (1H, s), 7.77 (1H, s),  
11.37 (1H, s).

Example 93

2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-isopropylbenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3308, 1673, 1661, 1613

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56 (6H, d), 2.30 (6H, s), 2.53 (2H, t),  
3.52 (2H, q), 3.93 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.75-4.85 (1H, m),  
6.59 (1H, s), 7.71 (1H, brs), 7.74 (1H, s), 7.75 (1H, s),  
11.54 (1H, s).

Example 94

2-[N-(4,5-Diethoxy-2-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole fumarate

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 2980, 2960, 2600, 2500, 1670, 1650,  
1600

- 79 -

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.11 (12H, d), 1.31 (3H, t), 1.38 (3H, t),  
2.75-2.85 (2H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 3.35-3.45 (2H, m),  
3.80 (2H, brs), 4.02 (2H, q), 4.04 (3H, s), 4.20 (2H, q),  
6.59 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.83 (1H, s),  
8.37 (1H, brs), 11.29 (1H, s).

## Example 95

2-[N-(2-Benzyloxy-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3318, 1671, 1647, 1607

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.32 (6H, s), 2.54 (2H, t), 3.55 (2H, q),  
3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.65 (1H, s),  
7.25 (1H, brs), 7.42-7.57 (5H, m), 7.72 (1H, s), 7.78 (1H, s),  
11.19 (1H, s).

## Example 96

2-[N-(2-Hydroxy-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-isopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

MS (FAB, m/z): 409 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2976, 1647, 1560, 1269, 1213

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.23 (6H, d), 3.07 (2H, brs), 3.33 (1H, dt),  
3.55-3.62 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.89 (1H, s),  
7.50 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.64-8.70 (3H, m), 11.80 (1H, s),  
12.02 (2H, brs).

## Example 97

- 80 -

2-[N-(2-Hydroxy-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-methyl-N-isopropylamino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

MS (FAB, m/z): 423 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3010, 1662, 1551, 1292, 1213

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.24 (6H, dd), 2.72 (3H, d),

3.07-3.14 (1H, m), 3.26-3.33 (1H, m), 3.58-3.65 (3H, m),

3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.50 (1H, s),

7.90 (1H, s), 8.71 (1H, t), 9.80 (1H, brs), 11.79 (1H, s),

12.02 (2H, brs).

Example 98

2-[N-(2-Hydroxy-3,4-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-ethyl-N-isopropylamino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

MS (FAB, m/z): 437 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3010, 1660, 1551, 1520, 1292, 1161

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.24-1.31 (9H, m), 3.10-3.35 (4H, m),

3.59-3.67 (3H, m), 3.77 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.84 (1H, s),

7.50 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.72 (1H, t), 9.56 (1H, brs),

11.78 (1H, s), 12.00 (2H, brs).

Example 99

2-[N-(2-Hydroxy-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-isopropyl-N-n-propylamino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

- 81 -

MS (FAB, m/z): 451 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2980, 1672, 1641, 1600, 1265, 1213

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.93 (3H, t), 1.27 (6H, d), 1.75 (2H, dt),  
2.98-3.16 (3H, m), 3.23-3.30 (1H, m), 3.62-3.66 (3H, m),  
3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.49 (1H, s),  
7.90 (1H, s), 8.76 (1H, t), 9.85 (1H, brs), 11.79 (1H, s),  
12.02 (2H, brs).

Example 100

2-[N-(4-Hydroxy-2,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3386, 3291, 1647, 1607, 1527

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.83 (6H, s), 3.24-3.33 (4H, m),  
3.50-3.61 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.01 (2H, s),  
6.74 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.50-8.70 (1H, m),  
10.30 (1H, s), 11.16 (1H, s).

Example 101

2-[N-(4-Hydroxy-2,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-isopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3308, 1674

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.24 (6H, d), 3.00-3.13 (2H, m),  
3.26-3.38 (1H, m), 3.56-3.66 (2H, m), 3.80 (3H, s),  
3.90-4.10 (1H, m), 3.98 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.52 (1H, s),  
7.89 (1H, s), 8.59 (1H, t), 8.70-8.95 (2H, br), 11.22 (1H, s).

- 82 -

Example 102

2-[N-(4-Hydroxy-2,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-methyl-N-isopropylamino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3200, 1684

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 1.25 (6H, dd), 2.71 (3H, d),  
3.01-3.16 (1H, m), 3.22-3.36 (1H, m), 3.51-3.78 (3H, m),  
3.80 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.80-4.00 (1H, m), 6.78 (1H, s),  
7.52 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.66 (1H, t), 10.20-10.30 (1H, br),  
11.22 (1H, s).

Example 103

2-[N-(4-Hydroxy-2,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-ethyl-N-isopropylamino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3200, 1675

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 1.22-1.31 (9H, m), 3.10-3.30 (4H, m),  
3.60-3.75 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.74 (1H, s),  
7.52 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.60-8.70 (1H, m), 9.30-  
9.40 (1H, br), 10.30 (1H, s), 11.18 (1H, s).

Example 104

2-[N-(4-Hydroxy-2,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3570, 3200, 1655, 1603, 1561

- 83 -

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.29 (12H, d), 3.10-3.75 (8H, m),  
3.80 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.03 (2H, s), 6.74 (1H, s),  
7.52 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.56 (1H, brs), 10.32 (1H, s),  
11.17 (1H, s).

Example 105

2-[N-(4-Hydroxy-2,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(N-isopropyl-N-n-propylamino)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3200, 1686, 1665, 1617, 1553

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, t), 1.27 (3H, d), 1.28 (3H, d),  
1.73-1.82 (2H, m), 3.00-3.17 (4H, m), 3.20-3.35 (1H, m),  
3.57-3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.00-  
6.30 (2H, br), 6.79 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.89 (1H, s),  
8.70 (1H, t), 10.20 (1H, brs), 11.22 (1H, s).

Example 106

2-[N-(5-Hydroxy-2,4-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3650, 3200, 1663, 1541

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.30 (12H, d), 3.19 (2H, brs),  
3.33 (2H, brs), 3.56 (2H, brs), 3.68 (2H, brs), 3.92 (3H, s),  
4.04 (3H, s), 6.02 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.42 (1H, s),  
7.88 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 9.15 (1H, s), 11.22 (1H, s).

Example 107

- 84 -

2-[N-(4,5-Dihydroxy-2-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1655, 1607

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d), 1.34 (6H, d), 3.15-3.18 (2H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 3.96 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.85 (1H, d), 8.66 (1H, t), 9.20 (1H, s), 9.70 (1H, brs), 10.10 (1H, s), 11.18 (1H, s).

Example 108

2-[N-(2,4-Dihydroxy-5-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (12H, d), 1.84-1.89 (2H, m), 3.21-3.27 (2H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 3.92-3.98 (2H, m), 3.94 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.97-9.05 (1H, m), 10.79-10.92 (2H, m), 11.45 (1H, s).

Example 109

2-[N-(2-Acetyloxy-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

In 10.5 ml of acetic anhydride, 3.7 g of 2-[N-(4,5-dimethoxy-2-hydroxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride obtained in Example 38 was suspended, followed by stirring at



- 85 -

90°C for 3 hours. After the reaction mixture was allowed to cool down, 100 ml of toluene was added thereto. The crystals so precipitated were collected by filtration, followed by drying, whereby 3.33 g of the title compound was obtained. Yield: 91%.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.31(6H,d), 1.35(6H,d), 3.19(2H,brs), 3.59-3.69(4H,m), 3.83(3H,s), 3.87(3H,s), 6.91(1H,s), 7.42(1H,s), 7.91(1H,s), 8.44(1H,t), 10.07(1H,brs), 12.49(1H,s).

Example 110

2-[N-(2-Chloro-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2.27(6H,s), 2.52-2.57(2H,m), 3.51-3.55(2H,m), 3.94(3H,s), 3.96(3H,s), 6.93(1H,s), 7.53(1H,s), 7.55(1H,s), 7.79(1H,s), 10.50(3H,brs).

Example 111

2-[N-(2-Chloro-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.44-1.53(12H,m), 3.39-3.50(2H,m), 3.48-3.82(4H,m), 3.71-3.93(2H,m), 3.95(3H,s), 4.02(3H,s), 6.90-7.02(1H,m), 6.96(1H,s), 7.57(1H,s), 8.38(1H,s), 9.60-9.75(1H,m), 10.10-10.37(1H,m), 13.46-

- 86 -

13.68 (1H, m).

Example 112

2-[N-(2-Bromo-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1690, 1597, 1559

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d), 1.35 (6H, d), 3.17 (2H, brs),  
3.50-3.70 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.24 (1H, s),  
7.26 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.44 (1H, t), 10.19 (2H, brs),  
12.72 (1H, brs).

Example 113

2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 480 ( $\text{MH}^+$ )

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1549, 1523, 1294, 1059

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (12H, d), 2.62 (2H, t), 2.99 (2H, dt),  
3.29 (2H, q), 3.97 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.99 (1H, s),  
7.36 (1H, brs), 7.63 (1H, s), 7.74 (1H, s).

Example 114

2-[N-(2-Amino-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 1.30-1.37 (12H, m), 3.18 (2H, brs),  
3.60-3.69 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.25-

- 87 -

5.75(4H,m), 6.82(1H,s), 7.52(1H,s), 7.93(1H,s),  
8.50(1H,t), 10.15(1H,s).

## Example 115

2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-fluorobenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

MS(FAB,m/z): 453 (MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1662, 1545, 1354, 1273

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.29(12H,d), 3.19(2H,brs),  
3.55(2H,brs), 3.67(2H,brs), 3.82(3H,s), 3.86(3H,s),  
6.02(2H,s), 7.07(1H,d), 7.31(1H,d), 7.92(1H,s),  
8.39(1H,brs), 8.56(2H,brs), 12.11(1H,s).

## Example 116

2-[N-(4-Amino-2,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole fumarate

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.07-1.12(12H,m), 2.72-2.76(2H,m),  
3.17-3.22(2H,m), 3.31-3.42(2H,m), 3.80(3H,s),  
3.95(2H,s), 4.01(3H,s), 5.95(1H,s), 6.59(2H,s),  
6.78(1H,s), 7.39(1H,d), 7.77(1H,d), 8.31-8.33(1H,m),  
8.81(1H,s), 11.14(1H,s).

## Example 117

2-[N-(2,5-Dimethoxy-4-formylaminobenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

- 88 -

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (12H, d), 1.61 (1H, s), 2.67-2.72 (2H, m),  
3.05-3.12 (2H, m), 3.40-3.43 (2H, m), 3.95 (3H, s),  
4.10 (3H, s), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.08 (1H, s),  
8.38 (1H, s), 8.55 (1H, s), 11.18 (1H, s).

Example 118

2-[N-(4-Acetylamino-2,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.33-1.37 (12H, m), 2.18 (3H, s),  
3.15-3.17 (2H, m), 3.56-3.70 (4H, m), 3.89 (3H, s),  
3.98 (3H, s), 4.90-5.20 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.91 (1H, s),  
8.22 (1H, s), 8.65-8.73 (1H, m), 9.50 (1H, s), 10.03 (1H, s),  
11.42 (1H, s).

Example 119

2-[N-(2,5-Dimethoxy-4-nitrobenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42-1.54 (12H, m), 1.57 (2H, s),  
3.20-3.22 (2H, m), 3.61-3.64 (2H, m), 3.92-4.01 (2H, m),  
4.01 (3H, s), 4.23 (3H, s), 7.55 (1H, s), 7.86 (1H, s),  
8.06 (1H, s), 9.10-9.20 (1H, m), 11.20-11.30 (1H, m),  
11.46 (1H, s).

Example 120

2-[N-(4-Bromo-2,5-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-

- 89 -

diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (6H, d), 1.53 (6H, d), 3.15-3.30 (2H, m),  
3.50-3.65 (2H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 3.94 (3H, s),  
4.17 (3H, s), 7.29 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, s),  
9.07 (1H, brs), 11.25 (1H, brs), 11.40 (1H, s).

Example 121

2-[N-(4-Bromo-2-hydroxy-5-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + 5\% \text{-CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.40-1.50 (12H, m), 3.28 (2H, t),  
3.37-3.75 (2H, m), 3.88 (2H, t), 3.95 (3H, s), 7.37 (1H, s),  
7.66 (1H, s), 7.84 (1H, s).

Example 122

2-[N-(4,5-Dichloro-2-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (6H, d), 1.52 (6H, d), 3.20 (2H, brs),  
3.57-3.64 (2H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 4.21 (3H, s),  
7.17 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.35 (1H, s), 9.10 (1H, brs),  
11.21 (1H, s).

Example 123

2-[N-(4,5-Dichloro-2-hydroxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydro-

- 90 -

chloride

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.45(6H,d), 1.53(6H,d), 3.32(2H,brs),  
3.66(2H,brs), 3.96(2H,brs), 7.30(1H,s), 7.82(1H,s),  
8.22(1H,s), 8.97(1H,brs), 10.49(1H,brs).

Example 124

2-[N-(4-Amino-5-chloro-2-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3350, 3220, 1655, 1601

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ , measured was a compound in the form of a  
free base) $\delta$ : 2.30(6H,s), 2.53(2H,t), 3.53(2H,q),  
4.07(3H,s), 4.59(2H,brs), 6.35(1H,s), 7.73(1H,s),  
7.45(1H,brs), 8.19(1H,s), 10.79(1H,s).

Example 125

2-[N-(4-Amino-5-chloro-2-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ : 1.32-1.37(12H,m), 3.10-3.25(2H,m),  
3.60-3.75(4H,m), 3.98(3H,s), 4.77(3H,brs), 6.61(1H,s),  
7.80(1H,s), 7.84(1H,s), 8.70(1H,t), 10.20(1H,s),  
11.03(1H,s).

Example 126

2-[N-(4-Acetylamino-5-chloro-2-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

- 91 -

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.32 (6H, d), 1.35 (6H, d), 2.19 (3H, s),  
3.17 (2H, brs), 3.29 (2H, brs), 3.50-3.75 (2H, m), 3.96 (3H, s),  
7.84 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.61 (1H, brs),  
9.65 (1H, s), 10.01 (1H, brs), 11.62 (1H, s).

## Example 127

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-[(2-thiazolidinidene)imino]ethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 466 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3432, 3289, 1669, 1609, 1545, 1516

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.34-3.39 (2H, m), 3.57-3.61 (2H, m),  
3.64-3.76 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.92-4.07 (5H, m),  
4.15 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.76-7.81 (3H, m).

## Example 128

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-(1-imidazolyl)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 432 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3537, 3424, 3308, 1653, 1611, 1541, 1518

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.73-3.79 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s),  
4.13 (3H, s), 4.21-4.25 (2H, m), 6.59 (1H, s), 6.98-  
6.99 (1H, m), 7.31 (1H, brs), 7.53 (1H, s), 7.77-7.79 (2H, m),  
11.01 (1H, s).

## Example 129

2-[N-(4-Amino-2-hydroxy-5-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

- 92 -

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.91-1.30 (2H, m), 2.48-2.51 (2H, m),  
2.55-2.82 (2H, m), 2.98-3.38 (4H, m), 3.76 (3H, s),  
5.74 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.66-7.69 (1H, m),  
8.03-8.50 (1H, m), 8.58-8.61 (1H, m).

Example 130

2-[N-(4-Formylamino-2-hydroxy-5-methoxybenzoyl)amino]-4-  
[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole  
dihydrochloride

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.25-1.36 (12H, m), 3.09-3.22 (2H, m),  
3.41-3.56 (2H, m), 3.56 (1H, s), 3.51-3.77 (2H, m),  
3.88 (3H, s), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.22 (1H, s),  
8.38 (1H, s), 8.60-8.72 (1H, m), 9.37-9.51 (1H, m),  
10.02 (1H, s).

Example 131

2-[N-(2-Methoxy-4-methyl-5-nitrobenzoyl)amino]-4-[(2-  
diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihy-  
drochloride

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.30-1.36 (12H, m), 2.67 (2H, s),  
3.17 (2H, s), 3.57 (3H, s), 3.55-3.71 (2H, m), 4.05 (3H, s),  
7.37 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.50-8.61 (1H, m),  
9.76-9.89 (1H, m), 12.03 (1H, s).

Example 132

2-[N-(2,4-Dimethoxy-5-nitrobenzoyl)amino]-4-[(2-  
diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydro-



- 93 -

chloride

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30-1.36 (12H, m), 3.14-3.22 (2H, m),  
3.40-3.71 (4H, m), 4.09 (3H, s), 4.13 (3H, s), 7.00 (1H, s),  
7.92 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.55-8.64 (1H, m), 9.79-  
9.88 (1H, m), 11.76 (1H, s).

Example 133

2-[N-(5-Amino-2,4-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30-1.36 (12H, m), 3.16 (2H, s),  
3.29-3.42 (4H, m), 3.52-3.73 (2H, m), 4.05 (3H, s),  
4.11 (3H, s), 7.01 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.62-  
8.71 (1H, m), 9.77-9.89 (2H, m), 11.43 (1H, s).

Example 134

2-[N-(5-Formylamino-2,4-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30-1.36 (12H, m), 3.10-3.23 (2H, m),  
3.54-3.75 (4H, m), 4.01 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.92 (1H, s),  
7.89 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.64-8.68 (1H, m), 8.72 (1H, s),  
9.70 (1H, s), 9.69-9.80 (1H, m), 11.35 (1H, s).

Example 135

2-[N-(5-Acetylamino-2,4-dimethoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

- 94 -

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.02-1.14 (12H, m), 2.19 (3H, s),  
2.62-2.78 (2H, m), 3.01-3.18 (2H, m), 3.37-3.49 (2H, m),  
3.98 (3H, s), 4.09 (3H, s), 6.54 (1H, s), 7.40 (1H, s),  
7.61-7.72 (2H, m), 9.04 (1H, s), 10.89 (1H, s).

Example 136

2-[N-(4-Methoxy-3-nitrobenzoyl) amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl) aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.30-1.36 (12H, m), 3.19 (2H, brs),  
3.54 (1H, d), 3.60-3.70 (4H, m), 4.04 (3H, s), 4.30 (1H, brs),  
7.92 (1H, s), 8.33-8.37 (1H, m), 8.47 (1H, brs),  
8.67-8.71 (1H, m), 9.91 (1H, brs).

Example 137

2-[N-(3-Amino-4-methoxybenzoyl) amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl) aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ : 1.30-1.36 (12H, m), 3.19 (2H, brs),  
3.60-3.75 (4H, m), 3.94 (3H, s), 4.70 (3H, brs), 7.17 (1H, d),  
7.76 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.91 (1H, s), 8.41 (1H, t),  
9.94 (1H, brs), 12.60 (1H, s).

Example 138

2-[N-(3-Formylamino-4-methoxybenzoyl) amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl) aminocarbonyl]-1,3-thiazole

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ : 0.98-1.05 (12H, m), 2.49-2.51 (2H, m),  
2.99 (2H, brs), 3.20-3.40 (2H, m), 3.95 (3H, s), 7.21 (1H, d),

- 95 -

7.75(1H,s), 7.78(1H,s), 7.91(1H,dd), 8.35(1H,d),  
8.85(1H,d), 9.81(1H,s), 12.52(1H,brs).

Example 139

2-[N-(3-Acetylamino-4-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.30-1.36(12H,m), 2.12(3H,s),  
3.17(2H,brs), 3.60-3.75(4H,m), 3.93(3H,s), 7.21(1H,d),  
7.89-7.93(1H,m), 7.90(1H,s), 8.41(1H,t), 8.66(1H,s),  
9.31(1H,s), 9.74(1H,brs), 12.60(1H,s).

Example 140

2-[N-(3-Methoxy-4-nitrobenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.32(12H,brs), 3.19(2H,brs),  
3.64(4H,brs), 4.04(3H,s), 7.72(1H,d), 7.98-8.05(2H,m),  
8.40(1H,s), 9.70(1H,brs), 13.15(2H,brs).

Example 141

2-[N-(4-Amino-3-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.30-1.37(12H,m), 3.17(2H,brs),  
3.60-3.90(4H,m), 3.90(3H,s), 5.63(3H,brs), 6.91(1H,d),  
7.61(1H,d), 7.67(1H,s), 7.89(1H,s), 8.44(1H,brs),  
10.15(1H,brs), 12.40(1H,brs).

- 96 -

Example 142

2-[N-(4-Formylamino-3-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole fumarate

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.01-1.08 (12H, m), 2.61 (2H, t),  
3.00-3.20 (2H, m), 3.29 (2H, q), 3.40 (2H, brs), 3.97 (3H, s),  
6.58 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.82 (1H, s),  
7.95 (1H, t), 8.37 (1H, d), 8.38 (1H, s), 9.98 (1H, s).

Example 143

2-[N-(4-Acetylamino-3-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30-1.37 (12H, m), 2.15 (3H, s),  
3.19 (2H, brs), 3.47 (1H, brs), 3.55-3.70 (4H, m), 3.96 (3H, s),  
7.58 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.86 (1H, s), 8.24 (1H, d),  
8.43 (1H, t), 9.37 (1H, s), 9.96 (1H, brs).

Example 144

2-[N-(4-Amino-2-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07 (12H, d), 2.67-2.71 (2H, m),  
3.03-3.13 (2H, m), 3.37-3.44 (2H, m), 4.04 (3H, s),  
4.21 (2H, s), 6.24-6.26 (1H, m), 6.38-6.42 (1H, m), 7.67-  
7.76 (1H, m), 7.69 (1H, s), 8.07-8.11 (1H, m), 10.90 (1H, s).

Example 145

- 97 -

2-[N-(4-Formylamino-2-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.08(12H,d), 2.68-2.73(2H,m),  
3.03-3.14(2H,m), 3.36-3.45(2H,m), 4.13(3H,s),  
6.86-6.90(1H,m), 7.69-7.74(3H,m), 8.01(1H,s),  
8.24-8.29(1H,m), 8.48(1H,s), 11.02(1H,s).

## Example 146

2-[N-(4-Acetylamino-2-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.24-1.46(12H,m), 2.11(3H,s),  
3.17(2H,s), 3.57-4.03(6H,m), 3.99(3H,s), 7.29-  
7.33(1H,m), 7.68(1H,s), 7.87-7.90(2H,m), 8.60-  
8.65(1H,m), 9.67(2H,s), 10.45(1H,s), 11.36(1H,s).

## Example 147

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[1-(4-dimethylamino)piperidiny]carbonyl-1,3-thiazole

MS(FAB,m/z): 419(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1655, 1601, 1549, 1516, 1269

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.41-1.56(2H,m), 1.75-1.95(2H,m),  
2.30(6H,s), 2.38-2.47(1H,m), 2.60-3.15(2H,m),  
3.96(3H,s), 3.97(3H,s), 4.25-4.70(2H,m), 6.96(1H,d),  
7.43(1H,s), 7.48-7.56(2H,m), 9.60(1H,brs).

## Example 148

- 98 -

2-[N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]-4-[1-(4-methyl-  
piperazinyl)]carbonyl-1,3-thiazole

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3084, 1655, 1601, 1547

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2.30(3H,s), 2.40(4H,brs), 3.74(4H,brs),  
3.95(3H,s), 3.96(3H,s), 6.94(1H,d), 7.47(1H,s),  
7.51(1H,dd), 7.56(1H,d), 10.00(1H,brs).

Example 149

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[2-dimethyl-  
amino-1-methyl)ethyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole maleate

MS(EI,m/z): 422(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3289, 1711, 1665, 1610

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.22(3H,d), 2.81(6H,s), 3.08-  
3.40(2H,m), 3.79(3H,s), 3.93(3H,s), 4.08(3H,s), 4.44-  
4.48(1H,m), 6.01(2H,s), 6.88(1H,s), 7.51(1H,s),  
7.89(1H,s), 8.33(1H,d), 8.70-9.50(1H,br), 11.24(1H,s).

Example 150

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[(4-  
dimethylaminophenyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS(FAB,m/z): 456(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3335, 1659, 1640, 1609, 1516

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2.95(6H,s), 3.93(3H,s), 4.00(3H,s),  
4.17(3H,s), 6.61(1H,s), 6.76(2H,d), 7.58(2H,d),  
7.83(1H,s), 7.84(1H,s), 8.87(1H,brs), 11.06(1H,brs).

Example 151

- 99 -

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[4-(1-methylpiperidinyl)]aminocarbonyl]-1,3-thiazole

MS (FAB, m/z): 435 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3519, 3357, 1655, 1611, 1538

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.61-1.75 (2H, m), 2.03-2.24 (5H, m),  
2.34 (3H, s), 2.87-2.92 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.99 (3H, s),  
4.15 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.08 (1H, brd), 7.76 (1H, s),  
7.78 (1H, s), 11.03 (1H, brs).

Example 152

2-[N-(2,4,5-Trimethoxybenzoyl)amino]-4-[[[2-(1-methylpiperidinyl)]methyl]aminocarbonyl]-1,3-thiazole  
dihydrochloride

MS (FAB, m/z): 449 (MH<sup>+</sup>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3185, 1665, 1607, 1551

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.79-1.98 (6H, m), 2.80-2.83 (3H, m),  
3.05-3.55 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.10 (3H, d),  
4.42 (1H, brs), 6.88 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.89 (1H, d),  
8.39 (0.5H, d), 8.69 (0.5H, d), 10.98 (0.5H, brs),  
11.30 (0.5H, brs), 11.38 (2H, brs).

Example 153

2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-hydroxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)oxycarbonyl]-1,3-thiazole hydro-  
chloride

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3185, 1665, 1607, 1551

- 100 -

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.23-1.42 (12H, m), 3.28-3.48 (2H, m),  
3.65-3.71 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.52-  
4.63 (2H, m), 6.70 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.18 (1H, s),  
9.84 (1H, s), 11.91-11.98 (1H, m), 12.28 (1H, s).

Example 154

2-[N-(2-Methoxy-3,4-methylenedioxybenzoyl)amino]-4-  
[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole  
maleate

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1653, 1541

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.30 (12H, d), 3.10-3.25 (2H, m),  
3.50-3.72 (4H, m), 3.99 (3H, s), 6.03 (2H, s), 6.13 (2H, s),  
7.09 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.52 (1H, brs),  
8.60 (2H, brs), 11.34 (1H, s).

Example 155

2-[N-[2-(2-Dimethylaminoethylamino)-4,5-dimethoxy-  
benzoyl]amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-  
1,3-thiazole trihydrochloride

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3030, 1655, 1560, 1538

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.70-2.90 (12H, m), 3.20-3.30 (4H, m),  
3.60-3.75 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.10 (3H, brs),  
6.46 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.32 (1H, t),  
10.40 (1H, brs), 10.90 (1H, brs).

Example 156

2-[N-(3-Nitrobenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylamino-



- 101 -

ethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.31 (6H, d), 1.34 (6H, d), 3.20 (2H, brs),  
3.60-3.68 (4H, m), 7.88 (1H, dd), 7.99 (1H, s), 8.48-  
8.52 (2H, m), 8.94 (1H, dd), 9.63 (1H, s), 13.21 (1H, s).

## Example 157

2-[N-(3-Aminobenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylamino-  
ethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.98 (12H, d), 2.51 (2H, brs),  
2.99 (2H, brs), 3.20-3.40 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.78-  
6.82 (1H, m), 7.14-7.22 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.82 (1H, brs),  
12.43 (1H, s).

## Example 158

2-[N-(3-Formylaminobenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.99 (12H, d), 2.56 (2H, brs),  
3.00 (2H, brs), 3.15-3.35 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.70-  
7.91 (4H, m), 8.25 (1H, s), 8.34 (1H, s), 10.40 (1H, brs),  
12.70 (1H, brs).

## Example 159

2-[N-(3-Acetylaminobenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropyl-  
aminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30 (6H, d), 1.33 (6H, d), 2.09 (3H, s),  
3.10-3.25 (2H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 7.47 (1H, dd),  
7.73-7.80 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.42 (1H, t), 9.48 (1H, brs),

- 102 -

10.22 (1H, s), 12.71 (1H, s).

Example 160

2-[N-(4-Nitrobenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylamino-ethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.23-1.41 (12H, m), 3.20 (2H, s),  
3.51-3.74 (4H, m), 8.00 (1H, s), 8.26-8.51 (5H, m),  
9.53-9.76 (1H, m), 13.17 (1H, s).

Example 161

2-[N-(4-Aminobenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylamino-ethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.47 (12H, m), 2.89 (2H, s),  
3.42-3.75 (4H, m), 4.90-5.98 (4H, m), 6.87-6.94 (2H, m),  
7.89 (1H, s), 7.89-7.98 (2H, m), 8.41-8.63 (1H, m),  
10.13 (2H, s), 12.43 (1H, s).

Example 162

2-[N-(4-Formylaminobenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.99 (6H, d), 1.01 (6H, d), 2.15-  
2.30 (2H, m), 2.54 (2H, brs), 2.99 (2H, brs), 7.74 (1H, d),  
7.84 (1H, brs), 7.89 (2H, s), 8.06-8.09 (2H, m), 8.36 (1H, d),  
10.54 (1H, s), 12.57 (1H, brs).

Example 163

2-[N-(4-Acetylaminobenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

- 103 -

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.99 (6H, d), 1.03 (6H, d), 2.09 (3H, s),  
2.51 (2H, brs), 2.99 (2H, brs), 3.15-3.30 (2H, m), 7.73 (1H, d),  
7.79 (2H, s), 7.84 (1H, brs), 8.03-8.07 (2H, m), 10.28 (1H, s),  
12.53 (1H, brs).

Example 164

2-[N-(5-Formylamino-2-hydroxy-4-methoxybenzoyl)amino]-4-  
[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.08 (6H, d), 1.10 (6H, d), 2.50-  
2.54 (2H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m),  
3.75 (3H, s), 6.28 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.98 (1H, s),  
8.04 (1H, t), 8.09 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.77 (1H, s),  
9.17 (1H, s).

Example 165

2-[N-(5-Amino-2-hydroxy-4-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-  
diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20 (12H, d), 3.05-3.25 (2H, m),  
3.30-3.50 (2H, m), 3.61 (2H, brs), 3.70 (3H, s), 4.35 (1H, brs),  
6.66 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.66 (1H, t),  
9.43 (2H, brs), 11.75 (1H, brs).

Example 166

2-[N-(5-Acetylamino-2-hydroxy-4-methoxybenzoyl)amino]-4-  
[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole  
hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30 (6H, d), 1.32 (6H, d), 2.06 (3H, s),

- 104 -

3.17(2H,brs), 3.50-3.75(4H,m), 3.87(3H,s), 6.83(1H,s),  
7.88(1H,s), 8.42(1H,s), 8.70(1H,t), 9.15(1H,s),  
9.22(1H,brs), 11.60(1H,brs), 12.15(1H,brs).

Example 167

2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-hydroxybenzoyl)-N-methylamino]-4-  
[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.26-1.62(12H,m), 3.14-3.22(2H,m),  
3.44-3.69(4H,m), 3.85(3H,s), 3.92(3H,s), 4.04(3H,s),  
6.58-6.62(1H,m), 6.93(1H,s), 7.83(1H,s), 9.29(1H,s),  
11.15-11.41(1H,m).

Example 168

2-[N-(4,5-Dimethoxy-2-hydroxybenzoyl)amino]-4-[[N-(2-  
diisopropylaminoethyl)-N-methyl]aminocarbonyl]-1,3-  
thiazole maleate  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.20-1.40(12H,m), 2.50(3H,s),  
3.26(2H,brs), 3.40(2H,brs), 3.60-3.75(4H,m), 3.77(3H,s),  
3.83(3H,s), 6.62(2H,s), 7.51(1H,s), 7.56(1H,s),  
7.71(1H,brs), 8.70(1H,brs), 12.10(1H,brs).

Example 169

2-[N-(2,5-Dihydroxy-4-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-  
diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole dihy-  
drochloride

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3325, 1665, 1609, 1559

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.31(6H,d), 1.34(6H,d), 3.15(2H,brs),

- 105 -

3.50-3.70 (4H,m), 3.77 (3H,s), 6.00 (2H,brs), 6.77 (1H,s),  
7.47 (1H,s), 7.87 (1H,s), 8.71 (1H,brs), 9.74 (1H,brs),  
11.50-11.80 (2H,m).

## Example 170

2-[N-(2-Methoxy-4-nitrobenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08 (12H,d), 2.63-2.76 (2H,m),  
2.98-3.18 (2H,m), 3.39-3.53 (2H,m), 4.25 (3H,s),  
7.72 (1H,s), 7.81 (1H,s), 7.94-7.97 (1H,m), 8.01-  
8.04 (1H,m), 8.50-8.53 (1H,m), 10.95 (1H,s).

## Example 171

2-[N-(5-Chloro-4-formylamino-2-methoxybenzoyl)amino]-4-[(2-diisopropylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.00-1.20 (12H,m), 2.93 (2H,brs),  
3.20-3.50 (4H,m), 3.97 (3H,s), 7.88 (1H,s), 7.90 (1H,s),  
8.25 (1H,s), 8.35 (1H,brs), 8.47 (1H,s), 10.18 (1H,s),  
11.62 (1H,s).

## Example 172

2-[N-(3-Nitrobenzoyl)amino]-4-[(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-1,3-thiazole hydrochloride

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.55 (6H,s), 3.24-3.29 (2H,m),  
3.56-3.71 (2H,m), 7.87 (1H,s), 8.03 (1H,s), 8.42 (1H,s),  
8.47-8.53 (2H,m), 8.94 (1H,dd), 10.30 (2H,brs).

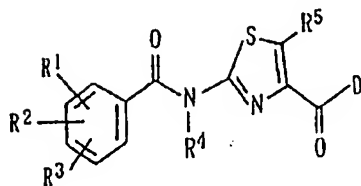
Structural formulas and melting points of the com-

- 106 -

pounds obtained in Referential Examples 1-6 and Examples 1-172 are shown in the following tables.

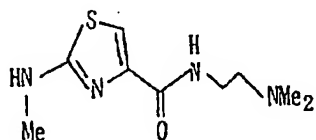
- 107 -

Table 1



Ref.Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	Melting point (°C)
1	3-MeO	4-MeO	H	H	H	OEI	132-134
2	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	OEI	229.0-231.0
3	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	OH	243.0-245.0
4	3-MeO	4-MeO	H	Me	H	OEI	211.0-213.0 (acetate)
6	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	OEI	

Referential Example 5



Melting point: 85.7 to 86.7°C

- 108 -

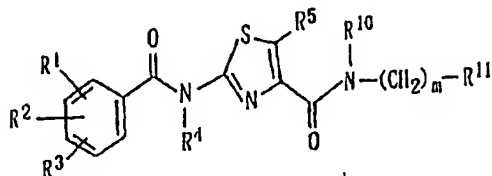


Table 2

Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	Melting point (°C)
1	3-MeO	4-MeO	H	Me	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	196-197 (maleate, decomposed)
2	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2	NH <sub>2</sub>	272-273 (hydrochloride)
3	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	188-190 (maleate)
4	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		220 (dihydrochloride, decomposed)
5	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	176.5-177.3
6	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		154-155 (maleate)
7	3-MeO	4-MeO	H	H	H	Me	2	NMe <sub>2</sub>	150-154 (fumarate)
8	2-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	189-191 (maleate)
9	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	167-168 (maleate)
10	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	154.6-155.2 (maleate)
11	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		176-178 (maleate, decomposed)
12	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	Me	2		161-162 (maleate)
13	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		150-151.0
14	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		174-176 (dihydrochloride, decomposed)
15	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		oil
16	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		oil
17	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		oil
18	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		159-160
19	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		oil

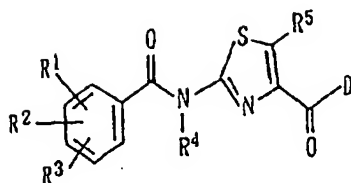


Table 3

Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	Melting point (°C)
20	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		oil
21	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	3		250-252 (fumarate, decomposed)
22	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		181.1-183.3 (maleate)
23	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		188.2-189.5 (hydrochloride)
24	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		196.2-198.5 (trihydrochloride)
25	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		155-158
26	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		215-220 (hydroiodide)
27	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		190-210 (decomposed)
28	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		190-200 (hydrochloride, decomposed)
29	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	4	NMe <sub>2</sub>	174-176 (dihydrochloride)

- 110 -

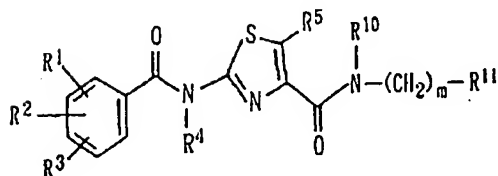
Table 4



Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	Melting point (°C)
30	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	188-189
31	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NEt <sub>2</sub>	186-187
32	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Pr-i) <sub>2</sub>	225-227
33	3-MeO	4-MeO	H	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	160-163

- 111 -

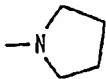
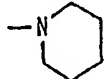
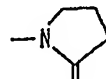
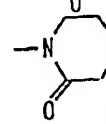
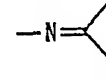
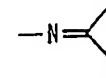
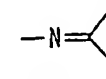
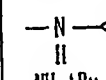
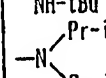
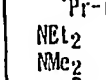
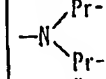
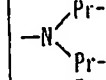
Table 5



Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	Melting point (°C)
34	2-NH <sub>2</sub>	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	181-184 (dihydrochloride, decomposed)
35	2-NO <sub>2</sub>	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	213-215
36	2-Br	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	206-209 (decomposed)
37	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	219-222
38	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	N-Pr-i	179-182 (decomposed)
								N-Pr-i	160 (hydrochloride)
39	2-NMe <sub>2</sub>	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	242-244 (dihydrochloride, decomposed)
40	2-Me	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	182-185 (decomposed)
41	2-NHAc	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	111-113 (decomposed)
42	H	H	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	94.0 (hydrochloride)
43	2-MeO	H	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	143-144 (maleate)
44	3-MeO	H	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	207-208.0 (dihydrochloride)
45	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	176-179 (maleate)
46	4-MeO	H	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	208.5-209 (dihydrochloride)
47	2-MeO	3-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	182-184 (maleate)
48	2-OH	3-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	188 (maleate)
49	2-MeO	4-OH	H	H	H	H	2	N-Pr-i	220-225 (dihydrochloride)
								N-Pr-i	
50	2-OH	4-MeO	H	H	H	H	2	N-Pr-i	135-148
								N-Pr-i	
51	2-MeO	5-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	166 (maleate)
52	2-MeO	6-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	205 (maleate)
53	3-MeO	5-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	149-150 (hydrochloride)
54	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2	NMe	208-212 (dihydrochloride)
55	3-MeO	4-MeO	H	H	H	Me	2	NMe	168-172 (dihydrochloride)
56	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2	NH-iPr	108-110 (maleate)
57	4-OH	3-MeO	H	H	H	H	2	N-Pr-i	130-145 (dihydrochloride)
								N-Pr-i	
58	3-OH	4-MeO	H	H	H	H	2	N-Pr-i	150-160 (dihydrochloride)
								N-Pr-i	
59	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2	N-pyridine	170-175 (hydrochloride)

- 112 -

Table 6

Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	Melting point (°C)
60	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		88-90 (maleate)
61	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		233-235 (dihydrochloride)
62	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		197-200
63	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		192-194
64	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		225 (hydrochloride)
65	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		213-216 (dihydrochloride)
66	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		161-163 (dihydrochloride)
67	2-MeO	3-MeO	4-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	148-150 (maleate)
68	2-MeO	3-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	164-166 (maleate)
69	2-MeO	3-MeO	6-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	175-176.5 (maleate)
70	2-MeO	4-MeO	6-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	91-93 (maleate)
71	3-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	226-228 (fumarate)
72	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		143-144
73	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NH-tBu	196-197 (dihydrochloride)
74	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	3		176-178 (dihydrochloride)
75	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	Me	2	NEt <sub>2</sub>	100-101 (maleate)
76	2-MeO	4-MeO	5-MeO	Me	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	115.5-117.0 (maleate)
77	2-MeO	4-MeO	5-MeO	Me	H	H	2		176-177.5 (maleate)
78	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		148-150 (dihydrochloride)
79	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		163-165 (dihydrochloride)

- 113 -

Table 7

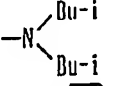
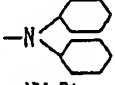
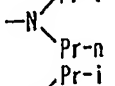
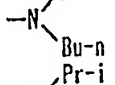
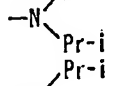
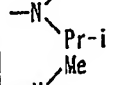
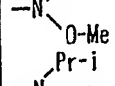
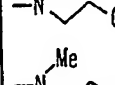
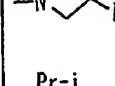
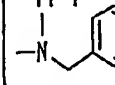
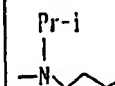
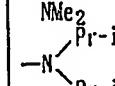
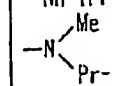
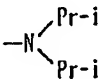
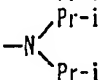
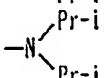
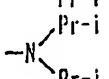
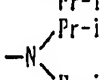
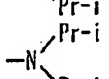
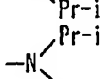
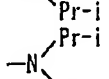
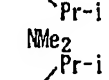
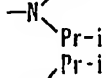
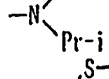
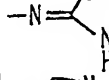
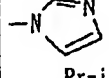
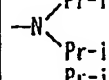
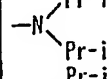
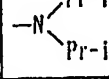
Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	Melting point (°C)
80	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		185-187 (hydrochloride)
81	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		128-129
82	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMeEt	163.0-165
83	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		178-179 (dihydrochloride)
84	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		203-205 (dihydrochloride)
85	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	Cl	H	2		189-191 (dihydrochloride)
86	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	Me	H	2		187-189 (dihydrochloride)
87	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		128-129
88	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		182-184 (dihydrochloride)
89	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		179-181 (dimaleate)
90	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		150-152
91	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		148-150 (hydrochloride)
92	2-EtO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	186-188
93	2-iPrO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	171-172
94	2-MeO	4-EtO	5-EtO	H	H	H	2		145-147 (fumarate)
95	2-BnO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	183-185
96	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NH-iPr	208-209 (dihydrochloride)
97	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		185-186 (dihydrochloride)

Table 8

Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	Melting point (°C)
98	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Et Pr-i	186-187 (dihydrochloride)
99	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Pr-n Pr-i	201-202 (dihydrochloride)
100	2-MeO	4-OH	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	207-209 (maleate)
101	2-MeO	4-OH	5-MeO	H	H	H	2	NH-iPr	250-252 (hydrochloride)
102	2-MeO	4-OH	5-MeO	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Me Pr-i	193-195 (hydrochloride)
103	2-MeO	4-OH	5-MeO	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Et Pr-i	158-160 (hydrochloride)
104	2-MeO	4-OH	5-MeO	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Pr-i Pr-i	166.5-168.5 (maleate)
105	2-MeO	4-OH	5-MeO	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Pr-i Pr-n	118-121 (dihydrochloride)
106	2-MeO	4-MeO	5-OH	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Pr-i Pr-i	191.5-193.5 (maleate)
107	2-MeO	4-OH	5-OH	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Pr-i Pr-i	253-255.5 (hydrochloride)
108	2-OH	4-OH	5-MeO	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Pr-i Pr-i	194-196 (dihydrochloride)
109	2-AcO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Pr-i Pr-i	222.5-223.0 (hydrochloride)
110	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	159-162 (dihydrochloride)
111	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Pr-i Pr-i	146-159 (dihydrochloride)
112	2-Br	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Pr-i Pr-i	190-195 (dihydrochloride)
113	2-NO <sub>2</sub>	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Pr-i Pr-i	196-197
114	2-NH <sub>2</sub>	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Pr-i Pr-i	184-186 (dihydrochloride)
115	2-F	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	-N <sub>2</sub> Pr-i Pr-i	171-172 (maleate)

Table 9

Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	Melting point (°C)
116	2-MeO	4-NH <sub>2</sub>	5-MeO	H	H	H	2		93-102 (fumarate)
117	2-MeO	4-NHCHO	5-MeO	H	H	H	2		199-201
118	2-MeO	4-NHAc	5-MeO	H	H	H	2		183-185 (hydrochloride)
119	2-MeO	4-NO <sub>2</sub>	5-MeO	H	H	H	2		206-208 (hydrochloride)
120	2-MeO	4-Br	5-MeO	H	H	H	2		238-240 (hydrochloride)
121	2-OH	4-Br	5-MeO	H	H	H	2		185-187 (hydrochloride)
122	2-MeO	4-Cℓ	5-Cℓ	H	H	H	2		213-214 (hydrochloride)
123	2-OH	4-Cℓ	5-Cℓ	H	H	H	2		157-158 (hydrochloride)
124	2-MeO	4-NH <sub>2</sub>	5-Cℓ	H	H	H	2		213.5-214.0 (maleate)
125	2-MeO	4-NH <sub>2</sub>	5-Cℓ	H	H	H	2		175-176.5 (dihydrochloride)
126	2-MeO	4-NHAc	5-Cℓ	H	H	H	2		230-232 (hydrochloride)
127	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		232-235
128	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		184-185
129	2-OH	4-NH <sub>2</sub>	5-MeO	H	H	H	2		173-175
130	2-OH	4-NHCHO	5-MeO	H	H	H	2		209-213 (dihydrochloride)
131	2-MeO	4-Me	5-NO <sub>2</sub>	H	H	H	2		272-275 (dihydrochloride)

- 116 -

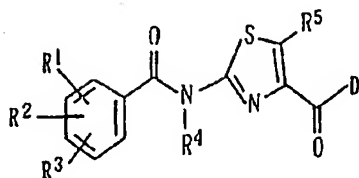
Table 10

Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	Melting point (°C)
132	2-MeO	4-MeO	5-NO <sub>2</sub>	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	169-174 (hydrochloride)
133	2-MeO	4-MeO	5-NH <sub>2</sub>	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	207-209 (dihydrochloride)
134	2-MeO	4-MeO	5-NHCHO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	163-170 (hydrochloride)
135	2-MeO	4-MeO	5-NHAc	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	175-177
136	3-NO <sub>2</sub>	4-MeO	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	156-158 (hydrochloride)
137	3-NH <sub>2</sub>	4-MeO	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	223-224 (dihydrochloride)
138	3-NHCHO	4-MeO	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	175
139	3-NHAc	4-MeO	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	185-187 (hydrochloride)
140	3-MeO	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	148-150 (hydrochloride)
141	3-MeO	4-NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	166-168 (dihydrochloride)
142	3-MeO	4-NHCHO	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	235-236 (fumarate)
143	3-MeO	4-NHAc	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	186-188 (hydrochloride)
144	2-MeO	4-NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	179-181
145	2-MeO	4-NHCHO	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	211-214
146	2-MeO	4-NHAc	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	82-88 (dihydrochloride)



- 117 -

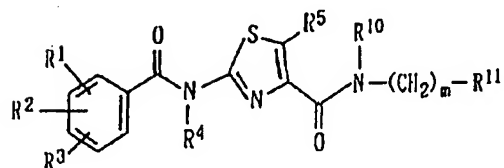
Table 11



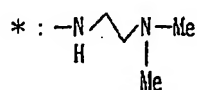
Ex. 1	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	Melting point (°C)
147	3-MeO	4-MeO	H	H	H		174-177
148	3-MeO	4-MeO	H	H	H		200-202
149	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H		138.5-140 (maleate)
150	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H		230-232
151	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H		116-118
152	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H		powder (dihydrochloride)
153	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H		120 (hydrochloride)

- 118 -

Table 12



Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	Melting point (°C)
154	4,5-		2-OMe	H	H	H	2		192-195 (maleate)
155	*	4-OMe	5-OMe	H	H	H	2		187-190 (trihydrochloride)
156	3-NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	2		174-175 (hydrochloride)
157	3-NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	2		164-165
158	3-NHCHO	H	H	H	H	H	2		201-202
159	3-NHAc	H	H	H	H	H	2		128-130
160	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	2		175-179 (hydrochloride)
161	4-NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	2		189-194 (dihydrochloride)
162	4-NHCHO	H	H	H	H	H	2		155-156
163	4-NHAc	H	H	H	H	H	2		175-177
164	2-OH	4-MeO	5-NHCHO	H	H	H	2		222-223
165	2-OH	4-MeO	5-NH <sub>2</sub>	H	H	H	2		oil



- 119 -

Table 13

Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	Melting point (°C)
166	2-OH	4-MeO	5-NHAc	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	198.5-200.5 (hydrochloride)
167	2-OH	4-MeO	5-MeO	Me	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	87-90
168	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	Me	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	188-190 (maleate)
169	2-OH	4-MeO	5-OH	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	189-191 (dihydrochloride)
170	2-MeO	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	158-160
171	2-MeO	4-NHCHO	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	222.0-223.0
172	3-NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Me} \end{array}$	239.5-240.5 (hydrochloride)

- 120 -

Preparation Example 1

Compound of Example 2	20 g
Lactose	315 g
Corn starch	125 g
Crystalline cellulose	25 g

The above-described ingredients were uniformly mixed, followed by the addition of 200 ml of a 7.5% aqueous hydroxypropylcellulose solution. The resulting mixture was pulverized into granules through a screen of 0.5 mm in diameter by an extrusion granulator. Immediately after that, the resultant granules were rounded by a Marumerizer, followed by drying, whereby a granular agent was obtained.

Preparation Example 2

Compound of Example 24	20 g
Lactose	100 g
Corn starch	36 g
Crystalline cellulose	30 g
Carboxymethyl cellulose calcium	10 g
Magnesium stearate	4 g

The above-described ingredients were uniformly mixed. The resulting mixture was pressed into 200-mg tablets by a punch of 7.5 mm in diameter on a single punch tableting machine.

Preparation Example 3

- 121 -

Compound of Example 30	100 mg
Sodium acetate	2 mg
Acetic acid (for adjusting pH to 5.8)	q.s.
Distilled water	q.s.
Total	10 ml/vial

According to the above formulation, an injection was prepared in a manner known per se in the art.

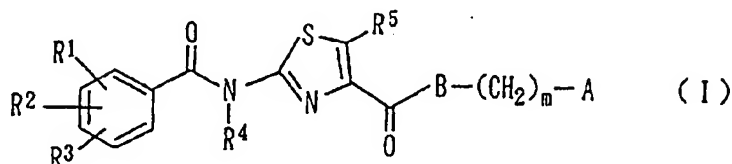
#### CAPABILITY OF EXPLOITATION IN INDUSTRY

The compound according to the present invention markedly enhances gastrointestinal motility, thereby bringing about an improvement in the digestive dysmotility and at the same time, exhibits high safety so that it is useful for the prevention and treatment of various digestive dysmotility.

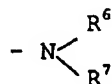
- 122 -

# CLAIMS

1. An aminothiazole derivative represented by the following formula (I):



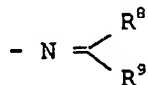
wherein  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  are the same or different and each independently represents a hydrogen atom, a hydroxy group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a lower alkylcarbonyloxy group, a halogen atom, a nitro group, an amino group, a mono- or di-(lower alkyl)amino group, a mono- or di-(lower alkyl)carbonylamino group, a formylamino group or a mono- or di-(lower alkyl)aminoalkylamino group, or  $R^1$  and  $R^2$  may be coupled together to form a methylenedioxy group;  $R^4$  represents a hydrogen atom or a lower alkyl group;  $R^5$  represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group; A represents a group represented by the following formula:



wherein  $R^6$  and  $R^7$  are the same or different and each independently represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a hydroxy(lower alkyl) group, a carboxy(lower alkyl) group, a lower alkoxycarbonyl(lower al-

- 123 -

kyl) group, a lower alkoxyalkyl group, a mono- or di-(lower alkyl)aminoalkyl group, a phenylalkyl group which may be substituted with one or two lower alkoxy groups on the benzene ring, a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocyclic group which may be substituted by a lower alkyl group, or R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup>, together with an adjacent nitrogen atom, form a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocyclic group which may be substituted by an oxo group (O=) or 1 to 3 lower alkyl or hydroxy(lower alkyl) groups, or a group represented by the group represented by the following formula:



wherein R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> are the same or different and each independently represents an amino group, a mono- or di-(lower alkyl)amino group, a mercapto group or a lower alkylthio group, or R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> form, together with an adjacent carbon atom, a nitrogen-containing heterocyclic group; and B represents an imino group which may be substituted by a lower alkyl group or an oxygen atom; and m stands for an integer of 0 to 4; B-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-A may form a piperidinyl, branched alkylamino or phenylamino group which may be substituted by a mono- or di-(lower alkyl)amino group, or a piperazinyl, piperidinylamino or piperidinylalkylamino group which may be substituted by a lower alkyl group, or a salt thereof.

- 124 -

2. An aminothiazole derivative or salt thereof according to claim 1, wherein in the formula (I), one of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  represents a lower alkoxy, nitro or formylamino group and the other two are selected from the group consisting of a hydrogen atom, a hydroxy group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a lower alkylcarbonyloxy group, a halogen atom, a nitro group, an amino group, a mono- or di-(lower alkyl)amino group, a mono- or di-(lower alkyl)carbonylamino group, a formylamino group and a mono- or di-(lower alkyl)aminoalkylamino group.

3. An aminothiazole derivative or salt thereof according to claim 1, wherein in the formula (I), one of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  represents a lower alkoxy, nitro or formylamino group and the other two are selected from the group consisting of a hydrogen atom, a hydroxy group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a lower alkylcarbonyloxy group, a halogen atom, a nitro group, an amino group, a mono- or di-(lower alkyl)amino group, a mono or di-(lower alkyl)carbonylamino group, a formylamino group and a mono- or di-(lower alkyl)aminoalkylamino group;  $R^4$  represents a hydrogen atom or a lower alkyl group;  $R^5$  represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group; A represents  $-N(R^6)R^7$  (in which  $R^6$  and  $R^7$  have the same meanings as defined above); B represents an imino group which may be substituted by a lower alkyl group; and m stands for 2 to



- 125 -

4.

4. An aminothiazole derivative or salt thereof according to claim 1, wherein in the formula (1), one of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  represents a lower alkoxy, nitro or formylamino group and the other two are selected from the group consisting of a hydrogen atom, a hydroxy group, a lower alkoxy group and a halogen atom;  $R^4$  and  $R^5$  each represents a hydrogen atom; B represents an imino group which may be substituted by a lower alkyl group; m stands for 2 to 4; and A represents  $-N(R^6)R^7$  (in which  $R^6$  and  $R^7$  have the same meanings as defined above).

5. A medicament comprising as an effective ingredient an aminothiazole derivative (I) as claimed in any one of claims 1 to 4 or salt thereof.

6. A medicament according to claim 5, which is a preventive and therapeutic agent for digestive dysmotility.

7. A medicament according to claim 5 or 6, which is a preventive and therapeutic agent for epigastric discomfort, nausea, vomiting, heart burn, anorexia, epigastric pain, abdominal flatulence, chronic gastritis, reflux esophagitis and postgastrectomy syndrome.

8. A pharmaceutical composition comprising an aminothiazole derivative (I) or salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 4 and a pharmaceutically-acceptable carrier.

- 126 -

9. A composition according to claim 8, which is a preventive and therapeutic composition for digestive dysmotility.

10. A composition according to claim 8 or 9, which is a preventive and therapeutic agent for epigastric discomfort, nausea, vomiting, heart burn, anorexia, epigastric pain, abdominal flatulence, chronic gastritis, reflux esophagitis and postgastrectomy syndrome.

11. Use of an aminothiazole derivative (I) or salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 4 as a medication.

12. Use according to claim 11 as a preventive and therapeutic agent for digestive dysmotility.

13. Use according to claim 11 or 12 as a preventive and therapeutic agent for epigastric discomfort, nausea, vomiting, heart burn, anorexia, epigastric pain, abdominal flatulence, chronic gastritis, reflux esophagitis and postgastrectomy syndrome.

14. A method for the prevention and treatment of diseases caused by digestive dysmotility, which comprises administering, to a patient, an effective dose of an aminothiazole derivative (I) or salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 4.

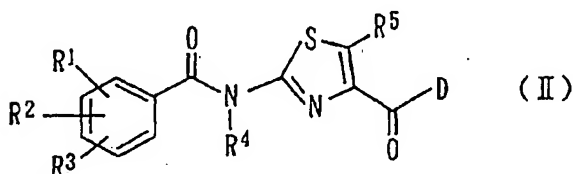
15. A method according to claim 14, wherein the diseases caused by digestive dysmotility are epigastric dy-

---

- 127 -

scomfort, nausea, vomiting, heart burn, anorexia, epigastric pain, abdominal flatulence, chronic gastritis, reflux esophagitis and postgastrectomy syndrome.

16. A thiazole derivative represented by the following formula (II):



wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are the same or different and each independently represents a hydrogen atom, a hydroxy group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a lower alkylcarbonyloxy group, a halogen atom, a nitro group, an amino group, a mono- or di-(lower alkyl)amino group, a mono- or di-(lower alkyl)carbonylamino group, a formylamino group or a mono- or di-(lower alkyl)aminoalkylamino group, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may be coupled together to form a methylenedioxy group; R<sup>4</sup> represents a hydrogen atom or a lower alkyl group; R<sup>5</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group; D represents a hydroxy group or a lower alkoxy group, or salt thereof.

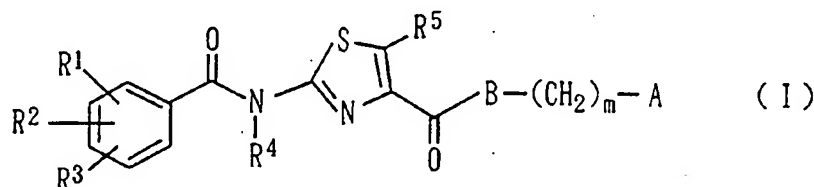


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6</p> <p><b>C07D 277/56, 417/12, A61K 31/425,</b></p> <p><b>31/44, 31/445, 31/495</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) 国際公開番号 <b>WO96/36619</b></p> <p>(43) 国際公開日 <b>1996年11月21日 (21.11.96)</b></p>
<p>(21) 国際出願番号 <b>PCT/JP96/01297</b></p> <p>(22) 国際出願日 <b>1996年5月16日 (16.05.96)</b></p> <p>(30) 優先権データ</p> <p>特願平7/142399 <b>1995年5月18日 (18.05.95)</b> <b>JP</b></p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</p> <p>ゼリア新薬工業株式会社</p> <p>(ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]</p> <p>〒103 東京都中央区日本橋小舟町10番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</p> <p>長澤正明(NAGASAWA, Masaaki)[JP/JP]</p> <p>村田正和(MURATA, Masakazu)[JP/JP]</p> <p>西岡裕康(NISHIOKA, Hiroyasu)[JP/JP]</p> <p>栗本 忠(KURIMOTO, Tadashi)[JP/JP]</p> <p>上木 茂(Ueki, Shigeru)[JP/JP]</p> <p>北川 治(KITAGAWA, Osamu)[JP/JP]</p> <p>〒360-01 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1</p> <p>ゼリア新薬工業株式会社 中央研究所内 Saitama, (JP)</p>		<p>(74) 代理人</p> <p>弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.)</p> <p>〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号</p> <p>共同ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国</p> <p>AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 <b>国際調査報告書</b></p>
<p>(54) Title : AMINOTHIAZOLE DERIVATIVES, DRUG CONTAINING THE SAME AND INTERMEDIATE IN THE PRODUCTION OF THE COMPOUNDS</p> <p>(54) 発明の名称 アミノチアゾール誘導体、それを含有する医薬及び該化合物の製造中間体</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>(I)</p> <p>(57) Abstract</p> <p>An aminothiazole derivative represented by general formula (I), wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> represent each hydrogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, etc.; R<sup>4</sup> represents hydrogen or lower alkyl; R<sup>5</sup> represents hydrogen, halogeno or lower alkyl; m is an integer of from 0 to 4; A represents substituted amino, substituted imino, a heterocycle, etc.; and B represents imino or oxygen. Because of having a potent effect of promoting the movements of the digestive tracts and a high safety, the compound is useful as an excellent drug for ameliorating the movements of the digestive tracts.</p>		

(57) 要約

本発明は一般式 (I)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  は水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基等を示し、 $R^4$  は水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^5$  は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し、 $m$ は0～4の整数を示し、 $A$ は置換アミノ基、置換イミノ基、複素環等を示し、 $B$ はイミノ基又は酸素原子を示す。)

で表されるアミノチアゾール誘導体、それを含有する医薬及び該化合物の製造中間体に関する。本発明の化合物は強い消化管運動亢進作用を有し、かつ安全性も高いことから優れた消化管運動改善剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EES	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バベ	GAB	ガボーン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BEE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BFG	ブルガリア	GE	ジョージア	MC	モナコ	SK	スロバキア
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
CC	中東	IE	アイルランド	VA	ヴァチカン共和国	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IL	イスラエル	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CI	コート・ジボワール	JP	日本	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CM	カメルーン	KE	ケニア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CN	中国	KG	キルギスタン	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
		KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
				NZ	ニュージーランド	VN	ヴィエトナム

## 明 細 書

アミノチアゾール誘導体、それを含有する医薬及び該化合物の製造中間体

### 技術分野

本発明は、消化管運動改善作用を有する新規なアミノチアゾール誘導体、それを含有する医薬及び該化合物の製造中間体に関する。

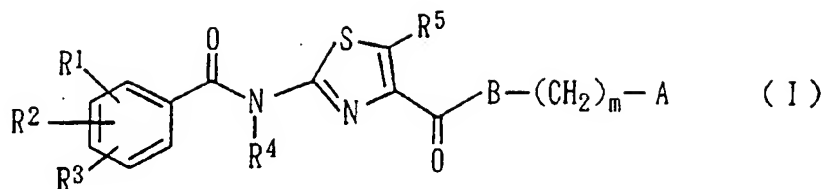
### 背景技術

従来、消化管運動障害の治療剤としては、ドンペリドン、メトクロプラミド等の抗ドパミン薬、マレイン酸トリメブチン等のオピエート作動薬、シサプリド等の5HT<sub>3</sub>拮抗・5HT<sub>4</sub>作動薬、塩化アセチルコリン等のアセチルコリン作動薬等が臨床に用いられている。また、このほかにも消化管運動障害の治療を目的として数多くの消化管運動改善剤の探索がなされている（特開平1-313424号公報、特開平3-163074号公報、特開平4-279581号公報）。しかしながら、必ずしも十分な消化管運動改善作用をもたらすものではなく、また十分な効果を有する薬剤であっても前記各作用機序に起因する副作用が懸念され、必ずしも満足のいくものではなかった。したがって、消化管運動改善作用に優れかつ副作用を軽減した薬剤の開発が望まれていた。

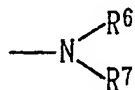
### 発明の開示

本発明者らは、かかる実情に鑑み鋭意検討した結果、特定のアミノチアゾール誘導体が優れた消化管運動改善作用を有し、副作用も少ないことを見出し、本発明を完成した。

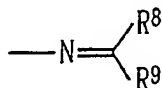
すなわち、本発明は下記一般式（I）



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルカルボニルアミノ基、ホルミルアミノ基又はモノもしくはジ-低級アルキルアミノアルキルアミノ基を示すか、また  $R^1$  と  $R^2$  は一緒になってメチレンジオキシ基を形成していてもよい； $R^4$  は水素原子又は低級アルキル基を示し； $R^5$  は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し；Aは下式



（式中、 $R^6$  及び  $R^7$  は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、モノもしくはジ-低級アルキルアミノアルキル基、ベンゼン環上に1もしくは2個の低級アルコキシ基が置換していてもよいフェニルアルキル基、低級アルキル基が置換していてもよい飽和もしくは不飽和の含窒素複素環式基、あるいは $R^6$  と  $R^7$  が隣接する窒素原子と一緒にあってオキシ基（ $O=$ ）、1～3個の低級アルキル基もしくはヒドロキシ低級アルキル基が置換していてもよい飽和もしくは不飽和の含窒素複素環式基を形成する。）で示される基、下式



（式中、 $R^8$  及び  $R^9$  は同一又は異なってアミノ基、モノもしくはジ-低級アル

キルアミノ基、メルカプト基又は低級アルキルチオ基を示すか、あるいは $R^8$ と $R^9$ が隣接する炭素原子と一緒にあって含窒素飽和複素環式基を形成する。)で示される基を示し; Bは低級アルキル基が置換していてもよいイミノ基又は酸素原子を示し; mは0~4の整数を示し; また $B-(CH_2)_m-A$ がモノもしくはジ-低級アルキルアミノ基が置換していてもよいピペリジニル、分枝状アルキルアミノもしくはフェニルアミノ基、又は低級アルキル基が置換していてもよいピペラジニル、ピペリジニルアミノもしくはピペリジニルアルキルアミノ基を形成してもよい。) }

で表されるアミノチアゾール誘導体又はその塩を提供するものである。

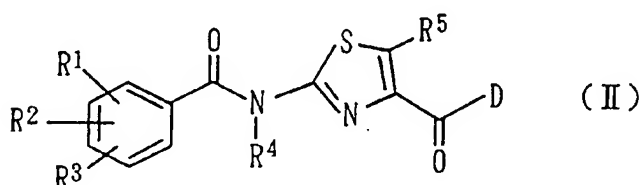
また、本発明は前記アミノチアゾール誘導体 (I) 又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

さらに、本発明は前記アミノチアゾール誘導体 (I) 又はその塩及び医薬用担体含有する医薬組成物を提供するものである。

さらにまた、本発明は前記アミノチアゾール誘導体 (I) 又はその塩の医薬としての使用を提供するものである。

さらにまた、本発明は前記アミノチアゾール誘導体 (I) 又はその塩の有効量を患者に投与することを特徴とする消化管運動障害による疾患の予防・治療方法を提供するものである。

さらにまた、本発明化合物 (I) の製造中間体として有用な下記一般式 (II)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は前記と同意義を示し、Dはヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を示す。) で表されるチアゾール誘導体又はその塩を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態



本発明において、「低級」とは炭素数1～6の直鎖、分枝状又は環状の炭素鎖を意味する。

したがって、「低級アルキル基」としては、炭素数1～6の直鎖、分枝状又は環状のアルキル基（以下、単に「C<sub>1-6</sub>アルキル」ということがある）例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-メチル-1-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。このうち、より好ましい低級アルキル基は炭素数1～4の直鎖又は分枝状のアルキル基である。

「低級アルコキシ基」としては、炭素数1～6の直鎖、分枝状又は環状のアルコキシ基（以下、単に「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」ということがある）例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、シクロプロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、シクロブトキシ基、ペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、シクロペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、1-メチル-1-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1,1,2-トリメチル

ルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。このうち、より好ましい低級アルコキシ基は炭素数1~4の直鎖又は分枝状のアルコキシ基である。

本発明において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

「低級アルキルカルボニル基」とは、炭素数2~7の直鎖、分枝状又は環状のアルキルカルボニル基を意味し、「低級アルキルカルボニルオキシ基」としては炭素数2~7の直鎖、分枝状又は環状のアルキルカルボニルオキシ基を意味する。ここで低級アルキルカルボニル基及び低級アルキルカルボニルオキシ基における低級アルキル部分としては前記「低級アルキル基」と同様のものが挙げられる。好ましいアルキルカルボニル基の例としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基等が挙げられ、好ましいアルキルカルボニルオキシ基としてはアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、バレリルオキシ基等が挙げられる。

「ヒドロキシ低級アルキル基」とは炭素数1~6の直鎖、分枝状又は環状のヒドロキシアルキル基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基、1-ヒドロキシシクロプロピル基、2-ヒドロキシシクロプロピル基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルエチル基、1-ヒドロキシ-1, 2-ジメチルエチル基、1-ヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシペンチル基、3-ヒドロキシペンチル基、4-ヒドロキシペンチル基、5-ヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-2-メチルブチル基、4-ヒドロキシ-2-メチルブチル基、2-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、4-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、2-ヒドロキシ-4-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-4-メチルブチル基、4-ヒドロキシ-4-メチルブチル基、1-ヒドロキシシクロペンチル基、2-ヒドロキシシクロペンチ

ル基、3-ヒドロキシシクロペンチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、2-ヒドロキシヘキシル基、3-ヒドロキシヘキシル基、4-ヒドロキシヘキシル基、5-ヒドロキシヘキシル基、6-ヒドロキシヘキシル基、2-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基、2-ヒドロキシ-3-メチルペンチル基、2-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、2-ヒドロキシ-5-メチルペンチル基、3-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基、3-ヒドロキシ-3-メチルペンチル基、3-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、3-ヒドロキシ-5-メチルペンチル基、4-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基、4-ヒドロキシ-3-メチルペンチル基、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-ヒドロキシ-5-メチルペンチル基、5-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基、5-ヒドロキシ-3-メチルペンチル基、5-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、5-ヒドロキシ-5-メチルペンチル基、1-ヒドロキシシクロヘキシル基、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、3-ヒドロキシシクロヘキシル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基等が挙げられる。このうち、炭素数1~4の直鎖又は分枝状のヒドロキシアルキル基が特に好ましい。

「モノ又はジ-低級アルキルアミノ基」とは炭素数1~6の直鎖、分枝状又は環状のアルキル基が1又は2個置換したアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、シクロブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、tert-ペンチルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-エチルプロピルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、2, 3-ジメチルブチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルアミノ基、1-メチル-1-エチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルア

ミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、メチルイソプロピルアミノ基、メチルブチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、エチルイソプロピルアミノ基、エチルブチルアミノ基、プロピルイソプロピルアミノ基、プロピルブチルアミノ基、イソプロピルブチルアミノ基等が挙げられる。このうち、炭素数1~4の直鎖又は分枝状のアルキル基が1又は2個置換したアミノ基が特に好ましい。

「モノ又はジ-低級アルキルカルボニルアミノ基」とは炭素数2~7の直鎖、分枝状又は環状のアルキルカルボニル基が1又は2個置換したアミノ基を意味し、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、シクロプロピルカルボニルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、sec-ブチルカルボニルアミノ基、ピバロイルアミノ基、シクロブチルカルボニルアミノ基、ペンチルカルボニルアミノ基、1-メチルブチルカルボニルアミノ基、2-メチルブチルカルボニルアミノ基、イソペンチルカルボニルアミノ基、tert-ペンチルカルボニルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルカルボニルアミノ基、ネオペンチルカルボニルアミノ基、1-エチルプロピルカルボニルアミノ基、シクロペンチルカルボニルアミノ基、ヘキシルカルボニルアミノ基、1-メチルペンチルカルボニルアミノ基、2-メチルペンチルカルボニルアミノ基、3-メチルペンチルカルボニルアミノ基、イソヘキシルカルボニルアミノ基、1-エチルブチルカルボニルアミノ基、2-エチルブチルカルボニルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルカルボニルアミノ基、1, 2-ジメチルブチルカルボニルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルカルボニルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルカルボニルアミノ基、2, 3-ジメチルブチルカルボニルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルカルボニルアミノ基、1-メチル-1-エチルプロピルカルボニルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルカルボニルアミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルカルボニルアミノ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルカルボニルアミノ基、シクロヘキシルカルボニルアミノ基、

ジアセチルアミノ基、ジプロピオニルアミノ基、ジブチリルアミノ基、ジイソブチリルアミノ基、ジバレリルアミノ基、ジイソバレリルアミノ基、アセチルプロピオニルアミノ基、アセチルブチリルアミノ基、アセチルイソブチリルアミノ基、アセチルバレリルアミノ基、プロピオニルブチリルアミノ基、プロピオニルイソブチリルアミノ基、プロピオニルバレリルアミノ基、ブチリルイソブチリルアミノ基、ブチリルバレリルアミノ基、イソブチリルバレリルアミノ基等が挙げられる。このうち、炭素数2～5の直鎖又は分枝状のアルキル基が1又は2個置換したアミノ基が特に好ましい。

「低級アルコキシアルキル基」としては、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられ、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、イソブトキシメチル基、*sec*-ブトキシメチル基、*tert*-ブトキシメチル基、シクロプロポキシメチル基、ペンチルオキシメチル基、イソペンチルオキシメチル基、ヘキシルオキシメチル基、イソヘキシルオキシメチル基、シクロペンチルオキシメチル基、シクロヘキシルオキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、プロポキシエチル基、イソプロポキシエチル基、ブトキシエチル基、イソブトキシエチル基、*sec*-ブトキシエチル基、*tert*-ブトキシエチル基、シクロプロポキシエチル基、ペンチルオキシエチル基、イソペンチルオキシエチル基、ヘキシルオキシエチル基、イソヘキシルオキシエチル基、シクロペンチルオキシエチル基、シクロヘキシルオキシエチル基、メトキシプロピル基、エトキシプロピル基、プロポキシプロピル基、イソプロポキシプロピル基、ブトキシプロピル基、イソブトキシプロピル基、*sec*-ブトキシプロピル基、*tert*-ブトキシプロピル基、シクロプロポキシプロピル基、ペンチルオキシプロピル基、イソペンチルオキシプロピル基、ヘキシルオキシプロピル基、イソヘキシルオキシプロピル基、シクロペンチルオキシプロピル基、シクロヘキシルオキシプロピル基、メトキシブチル基、エトキシブチル基、プロポキシブチル基、イソプロポキシブチル基、ブトキシブチル基、イソブトキシブチル基、*sec*-ブトキシブチル基、*tert*-ブトキシブチル基、シクロプロポキシブチル基、ペンチルオキシブチル基、イソペンチルオキシブチル基、ヘキシルオキシブチル基、イソヘキシルオキシブチル

基、シクロペンチルオキシブチル基、シクロヘキシルオキシブチル基等が挙げられる。このうち、 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルキル基が特に好ましい。

「低級アルコキシカルボニルアルキル基」としては、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられ、例えばメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、sec-ブトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、シクロプロポキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基、イソペンチルオキシカルボニルエチル基、ヘキシルオキシカルボニルメチル基、イソヘキシルオキシカルボニルメチル基、シクロペンチルオキシカルボニルメチル基、シクロヘキシルオキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、プロポキシカルボニルエチル基、イソプロポキシカルボニルエチル基、ブトキシカルボニルエチル基、イソブトキシカルボニルエチル基、sec-ブトキシカルボニルエチル基、tert-ブトキシカルボニルエチル基、シクロプロポキシカルボニルエチル基、ペンチルオキシカルボニルエチル基、イソペンチルオキシカルボニルエチル基、ヘキシルオキシカルボニルエチル基、イソヘキシルオキシカルボニルエチル基、シクロペンチルオキシカルボニルエチル基、シクロヘキシルオキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基、エトキシカルボニルプロピル基、プロポキシカルボニルプロピル基、イソプロポキシカルボニルプロピル基、ブトキシカルボニルプロピル基、イソブトキシカルボニルプロピル基、sec-ブトキシカルボニルプロピル基、tert-ブトキシカルボニルプロピル基、シクロプロポキシカルボニルプロピル基、ペンチルオキシカルボニルプロピル基、イソペンチルオキシカルボニルプロピル基、ヘキシルオキシカルボニルプロピル基、イソヘキシルオキシカルボニルプロピル基、シクロペンチルオキシカルボニルプロピル基、シクロヘキシルオキシカルボニルプロピル基、メトキシカルボニルブチル基、エトキシカルボニルブチル基、プロポキシカルボニルブチル基、イソプロポキシカルボニルブチル基、ブトキシカルボニルブチル基、イソブトキシカルボニルブチル基、sec-ブトキシカルボニルブチル基、tert-ブトキシカルボニルブチル基、シクロプロ

ボキシカルボニルブチル基、ペンチルオキシカルボニルブチル基、イソペンチルオキシカルボニルブチル基、ヘキシルオキシカルボニルブチル基、イソヘキシルオキシカルボニルブチル基、シクロペンチルオキシカルボニルブチル基、シクロヘキシルオキシカルボニルブチル基等が挙げられる。このうち、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル $C_{1-4}$ アルキル基が特に好ましい。

「カルボキシ低級アルキル基」としては、カルボキシ $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられ、このうちカルボキシ $C_{1-4}$ アルキル基がより好ましく、例えばカルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基、カルボキシブチル基が挙げられる。

「モノ又はジ-低級アルキルアミノアルキル基」としては、モノ又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられ、例えばメチルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、メチルアミノプロピル基、メチルアミノブチル基、エチルアミノメチル基、エチルアミノエチル基、エチルアミノプロピル基、エチルアミノブチル基、プロピルアミノメチル基、プロピルアミノエチル基、プロピルアミノプロピル基、プロピルアミノブチル基、イソプロピルアミノメチル基、イソプロピルアミノエチル基、イソプロピルアミノプロピル基、イソプロピルアミノブチル基、ブチルアミノメチル基、ブチルアミノエチル基、イソブチルアミノメチル基、イソブチルアミノエチル基、sec-ブチルアミノメチル基、sec-ブチルアミノエチル基、tert-ブチルアミノメチル基、tert-ブチルアミノエチル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、ジメチルアミノプロピル基、ジメチルアミノブチル基、ジエチルアミノメチル基、ジエチルアミノエチル基、ジエチルアミノプロピル基、ジプロピルアミノメチル基、ジプロピルアミノエチル基、ジプロピルアミノプロピル基、ジイソプロピルアミノメチル基、ジイソプロピルアミノエチル基、ジイソプロピルアミノプロピル基、ジブチルアミノエチル基、ジブチルアミノブチル基、ジイソブチルアミノメチル基、ジイソブチルアミノブチル基、メチルエチルアミノメチル基、メチルエチルアミノブチル基、メチルプロピルアミノメチル基、メチルプロピルアミノエチル基、メチルプロピルアミノプロピル基、メチルプロピルアミノブチル基、メチルイソプロピルアミノメチル基、メチルイソプロピルアミノエチル基、メチ

ルイソプロピルアミノプロピル基、メチルイソプロピルアミノブチル基、エチルイソプロピルアミノメチル基、エチルイソプロピルアミノエチル基、エチルイソプロピルアミノプロピル基、エチルイソプロピルアミノブチル基、エチルプロピルアミノメチル基、エチルプロピルアミノエチル基、エチルプロピルアミノプロピル基、エチルプロピルアミノブチル基、メチルブチルアミノメチル基、メチルブチルアミノエチル基、メチルブチルアミノプロピル基、メチルブチルアミノブチル基、エチルブチルアミノメチル基、エチルブチルアミノエチル基、エチルブチルアミノプロピル基、エチルブチルアミノブチル基、プロピルブチルアミノメチル基、プロピルブチルアミノエチル基、プロピルブチルアミノプロピル基、プロピルブチルアミノブチル基、イソプロピルブチルアミノメチル基、イソプロピルブチルアミノエチル基、イソプロピルブチルアミノプロピル基、イソプロピルブチルアミノブチル基、ジシクロプロピルアミノメチル基、ジシクロプロピルアミノエチル基、ジシクロプロピルアミノプロピル基、ジシクロプロピルアミノブチル基、メチルシクロプロピルアミノメチル基、メチルシクロプロピルアミノエチル基、メチルシクロプロピルアミノプロピル基、メチルシクロプロピルアミノブチル基、エチルシクロプロピルアミノメチル基、エチルシクロプロピルアミノエチル基、エチルシクロプロピルアミノプロピル基、エチルシクロプロピルアミノブチル基、シクロプロピルプロピルアミノメチル基、シクロプロピルプロピルアミノエチル基、シクロプロピルプロピルアミノプロピル基、シクロプロピルプロピルアミノブチル基、シクロプロピルイソプロピルアミノメチル基、シクロプロピルイソプロピルアミノエチル基、シクロプロピルイソプロピルアミノプロピル基、シクロプロピルイソプロピルアミノブチル基、シクロプロピルブチルアミノメチル基、シクロプロピルブチルアミノエチル基、シクロプロピルブチルアミノプロピル基、シクロプロピルブチルアミノブチル基、シクロペンチルメチルアミノメチル基、シクロペンチルメチルアミノエチル基、シクロペンチルメチルアミノプロピル基、シクロペンチルメチルアミノブチル基、シクロペンチルエチルアミノメチル基、シクロペンチルエチルアミノエチル基、シクロペンチルエチルアミノプロピル基、シクロペンチルエチルアミノブチル基、シクロペンチルプロピルアミノメチル基、シクロペンチルプロピルアミノエチル基、シクロペンチル



プロピルアミノプロピル基、シクロペンチルイソプロピルアミノメチル基、シクロペンチルイソプロピルアミノエチル基、シクロペンチルイソプロピルアミノプロピル基、シクロペンチルイソプロピルアミノブチル基、シクロペンチルブチルアミノメチル基、シクロペンチルブチルアミノエチル基、シクロペンチルブチルアミノプロピル基、シクロペンチルブチルアミノブチル基、シクロヘキシルメチルアミノメチル基、シクロヘキシルメチルアミノエチル基、シクロヘキシルメチルアミノプロピル基、シクロヘキシルメチルアミノブチル基、シクロヘキシルエチルアミノメチル基、シクロヘキシルエチルアミノエチル基、シクロヘキシルエチルアミノプロピル基、シクロヘキシルエチルアミノブチル基、シクロヘキシルプロピルアミノメチル基、シクロヘキシルプロピルアミノエチル基、シクロヘキシルプロピルアミノプロピル基、シクロヘキシルイソプロピルアミノメチル基、シクロヘキシルイソプロピルアミノエチル基、シクロヘキシルイソプロピルアミノプロピル基、シクロヘキシルイソプロピルアミノブチル基、シクロヘキシルブチルアミノメチル基、シクロヘキシルブチルアミノエチル基、シクロヘキシルブチルアミノプロピル基、シクロヘキシルブチルアミノブチル基等が挙げられる。このうち、モノ又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ- $C_{1-4}$ アルキル基が好ましい。

「モノ又はジ-低級アルキルアミノアルキルアミノ基」としては、モノ又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基が挙げられ、例えばメチルアミノメチルアミノ基、メチルアミノエチルアミノ基、メチルアミノプロピルアミノ基、メチルアミノブチルアミノ基、エチルアミノメチルアミノ基、エチルアミノエチルアミノ基、エチルアミノプロピルアミノ基、エチルアミノブチルアミノ基、プロピルアミノメチルアミノ基、プロピルアミノエチルアミノ基、プロピルアミノプロピルアミノ基、プロピルアミノブチルアミノ基、イソプロピルアミノメチルアミノ基、イソプロピルアミノエチルアミノ基、イソプロピルアミノプロピルアミノ基、イソプロピルアミノブチルアミノ基、ブチルアミノメチルアミノ基、ブチルアミノエチルアミノ基、イソブチルアミノメチルアミノ基、イソブチルアミノエチルアミノ基、sec-ブチルアミノメチルアミノ基、sec-ブチルアミノエチルアミノ基、tert-ブチルアミノメチルアミノ基、tert-ブチルアミノエチルアミノ基、ジメチルアミノメチルアミノ基、ジメチルアミノエチ

ルアミノ基、ジメチルアミノプロピルアミノ基、ジメチルアミノブチルアミノ基、ジエチルアミノメチルアミノ基、ジエチルアミノエチルアミノ基、ジエチルアミノプロピルアミノ基、ジプロピルアミノメチルアミノ基、ジプロピルアミノエチルアミノ基、ジプロピルアミノプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノメチルアミノ基、ジイソプロピルアミノエチルアミノ基、ジイソプロピルアミノプロピルアミノ基、ジブチルアミノエチルアミノ基、ジブチルアミノブチルアミノ基、ジイソブチルアミノメチルアミノ基、ジイソブチルアミノブチルアミノ基、メチルエチルアミノメチルアミノ基、メチルエチルアミノブチルアミノ基、メチルプロピルアミノメチルアミノ基、メチルプロピルアミノエチルアミノ基、メチルプロピルアミノプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノブチルアミノ基、メチルイソプロピルアミノメチルアミノ基、メチルイソプロピルアミノエチルアミノ基、メチルイソプロピルアミノプロピルアミノ基、メチルイソプロピルアミノブチルアミノ基、エチルイソプロピルアミノプロピルアミノ基、エチルイソプロピルアミノブチルアミノ基、エチルプロピルアミノメチルアミノ基、エチルプロピルアミノエチルアミノ基、エチルプロピルアミノプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノブチルアミノ基、メチルブチルアミノメチルアミノ基、メチルブチルアミノエチルアミノ基、メチルブチルアミノプロピルアミノ基、メチルブチルアミノブチルアミノ基、エチルブチルアミノメチルアミノ基、エチルブチルアミノエチルアミノ基、エチルブチルアミノプロピルアミノ基、エチルブチルアミノブチルアミノ基、プロピルブチルアミノメチルアミノ基、プロピルブチルアミノエチルアミノ基、プロピルブチルアミノプロピルアミノ基、プロピルブチルアミノブチルアミノ基、イソプロピルブチルアミノメチルアミノ基、イソプロピルブチルアミノエチルアミノ基、イソプロピルブチルアミノプロピルアミノ基、イソプロピルブチルアミノブチルアミノ基、ジシクロプロピルアミノメチルアミノ基、ジシクロプロピルアミノエチルアミノ基、ジシクロプロピルアミノプロピルアミノ基、ジシクロプロピルアミノブチルアミノ基、メチルシクロプロピルアミノメチルアミノ基、メチルシクロプロピルアミノエチルアミノ基、メチルシクロプロピルアミノプロピルアミノ基、メチルシクロプロピルアミノブチルアミノ基、エチルシクロプロピルアミノメチルアミノ基、エチルシクロプロピルアミノエチルアミノ

[illegible]

クロヘキシルイソプロピルアミノブチルアミノ基、シクロヘキシルブチルアミノメチルアミノ基、シクロヘキシルブチルアミノエチルアミノ基、シクロヘキシルブチルアミノプロピルアミノ基、シクロヘキシルブチルアミノブチルアミノ基等が挙げられる。このうち、モノ又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ基が特に好ましい。

「フェニルアルキル基」としてはフェニル- $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられ、例えばベンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルエチル基、1-エチル-2-フェニルエチル基、1-フェニルブチル基、2-フェニルブチル基、3-フェニルブチル基、4-フェニルブチル基、1-ベンジルプロピル基、1-メチル-1-フェニルプロピル基、1-メチル-2-フェニルプロピル基、1-メチル-3-フェニルプロピル基、2-メチル-1-フェニルプロピル基、2-メチル-2-フェニルプロピル基、2-メチル-3-フェニルプロピル基、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル基等が挙げられる。

「低級アルキルチオ基」としては、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基が挙げられ、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、シクロプロピルチオ、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、シクロブチルチオ基、ペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、イソペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、シクロペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、イソヘキシルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、1-メチル-1-エチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルチオ基、シクロヘキシルチオ基等が挙げられる。このうち $C_{1-4}$ アルキルチオ基が特に好ましい。

「飽和の含窒素複素環式基」とは、環系を構成する窒素原子を1個以上含む5～7員環の飽和の複素環式基を意味し、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基等の窒素原子を1又は2個及び酸素原子又は硫黄原子を0又は1個有する5～6員環の飽和複素環式基が好ましい。

「不飽和の含窒素複素環式基」とは環系を構成する窒素原子を1個以上含む5～7員環の不飽和複素環式基を意味し、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基等の窒素原子を1～4個及び酸素原子又は硫黄原子を0又は1個有する5～6員環の不飽和の複素環式基が好ましい。

「分枝状アルキルアミノ基」としては炭素数2～6の分枝状アルキルアミノ基が挙げられ、具体例としてはイソプロピルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基等が挙げられる。

「ピペリジニルアルキルアミノ基」としてはピペリジニルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基が挙げられ、具体例としてはピペリジニルメチルアミノ基、ピペリジニルエチルアミノ基等が挙げられる。

本発明化合物(1)において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、そのうち1個が低級アルコキシ基、ニトロ基又はホルミルアミノ基であり、残りの2個が水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルカルボニルアミノ基、ホルミルアミノ基及びモノもしくはジ-低級アルキルアミノアルキルアミノ基から選ばれるものであるのが好ましい。また、R<sup>6</sup>又はR<sup>7</sup>が独立して示す含窒素複素環式基としては、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピリジル基等が特に好ましい。

R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>が隣接する窒素原子と一緒に形成する含窒素複素環式基としては、飽和の含窒素複素環式基が好ましく、特にピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イソオキサゾリ

ジニル基、モルホリノ基等が好ましい。

また、 $R^8$  と  $R^9$  が隣接する炭素原子と一緒に形成する含窒素飽和複素環式基としては、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基等が特に好ましい。

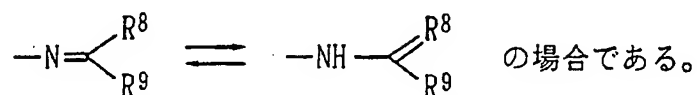
また、一般式 (I) において  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  が、そのうち 1 個が低級アルコキシ基、ニトロ基又はホルミルアミノ基であり、残りの 2 個が水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルカルボニルアミノ基、ホルミルアミノ基及びモノもしくはジ-低級アルキルアミノアルキルアミノ基から選ばれるものであり； $R^4$  が水素原子又は低級アルキル基であり； $R^5$  が水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基であり；A が  $-N(R^6)R^7$  ( $R^6$  及び  $R^7$  は前記と同じ) であり；B が低級アルキル基が置換していてもよいイミノ基であり；m が 2～4 の数である化合物がより好ましい。

さらにまた、一般式 (I) において  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  が、そのうち 1 個が低級アルコキシ基、ニトロ基又はホルミルアミノ基であり、残りの 2 個が水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子であり； $R^4$  及び  $R^5$  が水素原子であり；B が低級アルキル基が置換していてもよいイミノ基であり；m が 2～4 の数であり；A が  $-N(R^6)R^7$  ( $R^6$  及び  $R^7$  は前記と同じ) である化合物が特に好ましい。

本発明化合物 (I) 及び該化合物の製造中間体 (II) は常法に従って塩への変換を行うことができる。本発明化合物 (I) 及び該化合物の製造中間体 (II) の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等の無機酸との酸付加塩、あるいは酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。

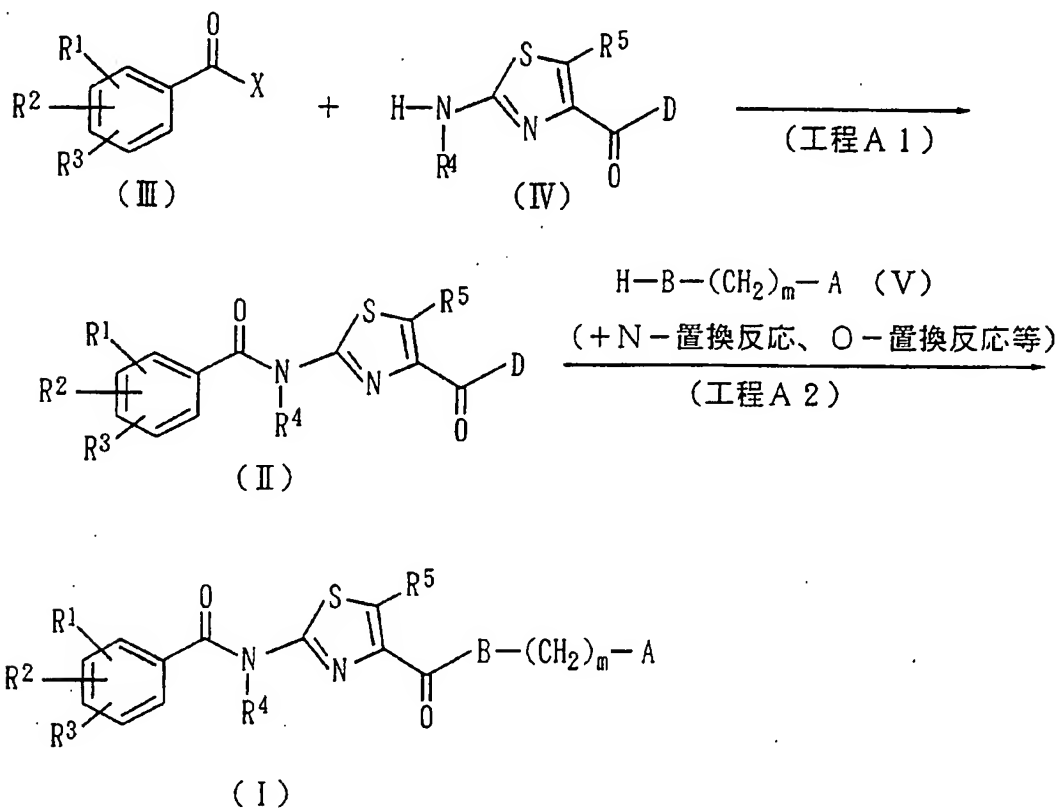
本発明には、本発明化合物 (I) 及び該化合物の製造中間体 (II) の水和物等の各種の溶媒和物も含まれる。

本発明化合物（I）においてはプロトン互変異性の場合があり、特にイミン-エナミン互変異性の場合がある。そのような互変異性の例は



本発明化合物（I）及び該化合物の製造中間体（II）は、その基本骨格や基の特徴を考慮して種々の合成法を適用して製造することが可能であり、以下にその代表的な製造法（A及びB）を示す。ここで、製造法A及び製造法Bのいずれの製法及びそれらに準ずる製法を用いても本発明化合物を製造することができる。

#### 製造法A



（式中、Xはp-ニトロフェノキシ基等の脱離基、ハロゲン原子又はヒドロキシ基を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、A、B、D、mは前記と同意義を示す。）

以下、各工程毎に説明する。

## 工程 A 1

式(Ⅲ)で表される化合物と式(Ⅳ)で表される化合物を反応させることによりチアゾール誘導体(Ⅱ)を製造することができる。反応は塩基、例えば炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、ピリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類の存在下、あるいは塩基の非存在下で、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒等、反応に影響を及ぼさない溶媒中、又は無溶媒中で行う。反応は通常、室温乃至加温下で行うことができる。

化合物(Ⅲ)のXがヒドロキシ基の場合、常法によりp-ニトロフェノキシ基、ハロゲン原子等、反応性の高い置換基へ変換したのち本反応を行うことができる。

なお、チアゾール誘導体(Ⅱ)又は本発明化合物(Ⅰ)の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ のいずれかがアミノ基又は低級アルキル置換アミノ基である場合には、化合物(Ⅲ)のアミノ基を保護してから本反応を行い、本反応後又は工程A 2における反応後脱保護を行って製造するか、あるいはニトロ基を有する化合物(Ⅲ)を用いて本反応を行い、本反応後又は工程A 2における反応後還元反応を行いニトロ基をアミノ基に変換して製造することができる。

また、チアゾール誘導体(Ⅱ)又は本発明化合物(Ⅰ)の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ のいずれかがヒドロキシ基である場合には、化合物(Ⅲ)においてヒドロキシ基を有する化合物(Ⅲ)を使用せず、アルコキシ基を有する化合物(Ⅲ)を使用することもできる。この化合物を用いた場合は、本反応後又は工程A 2における反応後、ピリジン塩酸塩、三臭化ホウ素、臭化水素酸酢酸溶液、接触還元等を用いた脱アルキル化反応により、アルコキシ基をヒドロキシ基に変換して製造する。

さらに、チアゾール誘導体(Ⅱ)又は本発明化合物(Ⅰ)の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ のいずれかが低級アルキルカルボニルオキシ基である本発明化合物を製造する場



合は、上記で得られた $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ のいずれかがヒドロキシ基である本発明化合物にカルボン酸又はその反応性誘導体を作用させることにより製造することができる。

さらにまた、チアゾール誘導体(II)又は本発明化合物(I)の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ のいずれかがハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基である場合には、アミノ基を有する化合物(III)に亜硝酸塩と強酸を作用させジアゾニウム塩とし、このジアゾニウム塩の置換反応により各種置換基へ変換することもできる(サンドマイヤー法、ガッターマン反応、シーマン反応)。この操作は、本反応後又は工程A2における反応後に行うことができる。

#### 工程A2

工程A1で得られたチアゾール誘導体(II)と化合物(V)を反応させることにより、また必要に応じてさらにN-置換反応を行うことにより、本発明化合物(I)を得ることができる。反応は、工程A1と同様にして行われる。

チアゾール誘導体(II)のDがヒドロキシ基の場合、常法によりp-ニトロフェノキシ基、ハロゲン原子等、反応性の高い置換基へ変換したのち本反応を行うこともできる。

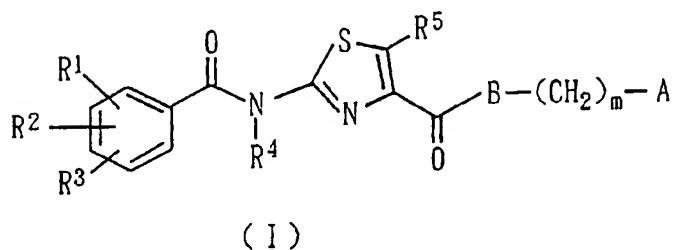
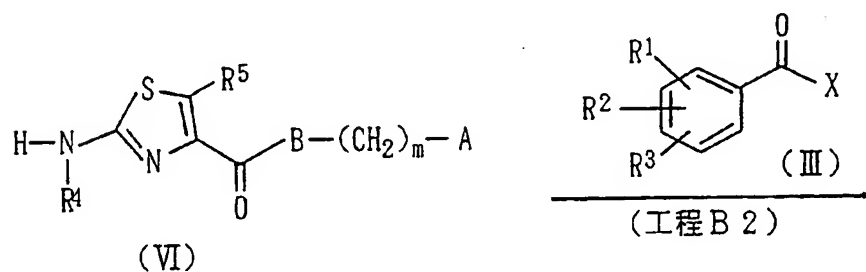
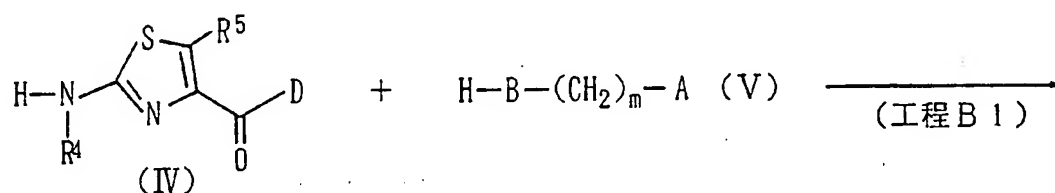
本発明化合物(I)にさらにN-置換反応又はO-置換反応を行うことにより別の本発明化合物(I)に導くことができる。N-置換反応としては、モノアルキル化、ジアルキル化、アミド化等公知の方法が挙げられ、例えばギ酸、水素化ホウ素化合物等の還元剤とホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、グリオキサール等のアルデヒド、無水酢酸等の酸無水物を併用する反応、カルボン酸もしくはその反応性誘導体を用いる反応、アルキルハライドを用いる反応、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基もしくは低級アルキルスルフィニル基等の脱離基又はハロゲン原子を有する化合物を用いる反応、アルデヒド、ケトンを作用させてイミン体とした後、水素化ホウ素化合物等を用いる還元反応もしくはパラジウム炭素等を触媒として用いる水素添加反応、又はこれらの反応の組み合わせにより適宜行うことができる。なお、アルキルハライドを用いるN-置換反応において、フタルイミド基が置換しているアルキルハライドを使用した場合には、メチルアミン等の塩基によりフタルイミド基をアミノ基に変

換した後（Gabriel法）、このアミノ基に対してさらにN-置換反応を行うことが可能である。

O-置換反応としては、アルキル化、アシル化等の公知の方法が挙げられ、カルボン酸もしくはその反応性誘導体を用いる反応、アルキルハライドを用いる反応、又はこれらの反応の組み合わせにより適宜行うことができる。

なお、化合物（V）は、市販のものを用いるほか、必要に応じて前記N-置換反応を組み合わせることにより製造することができる。

#### 製造法 B



（式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、A、B、D、mは前記と同意義を示す。）

#### 工程 B 1

化合物（VI）は化合物（IV）と化合物（V）を反応させることにより製造することができる。反応は工程 A 2 と同様に行う。

## 工程 B 2

工程 B 1 で得られた化合物 (VI) と化合物 (III) を反応させることにより本発明化合物 (I) へ導くことができる。反応は、工程 A 1 と同様に行う。

なお、本発明化合物 (I) の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  のいずれかがアミノ基又は低級アルキル置換アミノ基である場合には、化合物 (III) のアミノ基を保護してから本反応を行い、その後脱保護を行って製造するか、あるいはニトロ基を有する化合物 (III) を用いて本反応を行い、本反応後又は工程 A 2 における反応後還元反応を行いニトロ基をアミノ基に変換して製造することができる。

また、チアゾール誘導体 (II) 又は本発明化合物 (I) の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  のいずれかがヒドロキシ基である場合には、化合物 (III) においてヒドロキシ基を有する化合物 (III) を使用せず、アルコキシ基を有する化合物 (III) を使用することもできる。この化合物を用いた場合は、本反応後又は工程 A 2 における反応後、ピリジン塩酸塩、三臭化ホウ素、臭化水素酸酢酸溶液、接触還元等を用いた脱アルキル化反応により、アルコキシ基をヒドロキシ基に変換して製造する。

さらに、チアゾール誘導体 (II) 又は本発明化合物 (I) の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  のいずれかがアルキルカルボニルオキシ基である本発明化合物を製造する場合は、上記で得られた  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  のいずれかがヒドロキシ基である本発明化合物にカルボン酸又はその反応性誘導体を作用させることにより製造することができる。

さらにまた、チアゾール誘導体 (II) 又は本発明化合物 (I) の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  のいずれかがハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基である場合には、アミノ基を有する化合物 (III) に亜硝酸塩と強酸を作用させジアゾニウム塩とし、このジアゾニウム塩の置換反応により各種置換基へ変換することもできる（サンドマイヤー法、ガッターマン反応、シーマン反応）。この操作は、本反応後又は工程 A 2 における反応後に行うことができる。

上記製造法 A、製造法 B いずれの製法又はこれらに準ずる製法を用いて得られた本発明化合物 (I) は常法により、各種塩とすることができる。

かくして得られた本発明化合物 (I) は、後述のごとく優れた消化管運動改善作用を有し、かつ安全性も高いので、各種消化管運動障害の予防・治療等に有用

である。消化管運動障害による疾患としては、上腹部不定愁訴、悪心、嘔吐、胸やけ、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、慢性胃炎、逆流性食道炎、胃切除後症候群等が挙げられる。

本発明化合物（I）は製薬上許容される担体を配合して、経口投与用あるいは非経口投与用組成物とすることができる。経口投与用組成物としては、本発明化合物（I）を適当な添加剤例えば乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等の賦形剤、セルロース誘導体、アラビアゴム、ゼラチン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤などを適宜使用することにより錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤とすることができる。また、これらの固形製剤をヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、メタアクリレートコポリマーなどの被覆用基剤を用いて腸溶性製剤とすることができる。非経口投与用組成物としては、例えば水、エタノール、グリセリン、慣用な界面活性剤等を組み合わせることにより注射用液剤に、また坐剤用基剤を用いて坐剤とすることができる。

本発明界面活性剤（I）の投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、投与期間により異なるが、通常、経口投与の場合には0.1～2000mg/日、好ましくは1～300mg/日の投与範囲で1日1～3回に分けて投与する。

（胃腸管運動亢進作用）

雄性イヌ（体重9～10kg）の胃幽門前庭部及び十二指腸にフォーストランスデューサー（F-121S；スターメディカル製）を慢性的に縫着した（Itoh Z. et al., Am. J. Dig. Dis. 22, 117～124, 1977）。給餌（30g/kg, Gaines meal；味の素ゼネラルフーズ製）の2時間後の食後期において試験を行った。各トランスデューサーから得られる収縮信号を増幅（RTA-1200；日本光電製）し、レコーダーならびにコンピュータ上に記録した。

幽門前庭部における収縮波と収縮基線とによって得られる面積を解析プログラム（DSSFFT, V. 21；日本光電製）により積分し、運動係数を算出した。被験薬剤は生理食塩水に溶解し、静脈内投与した。

結果は下式により計算し、運動係数率として表1に示した。

$$\text{運動係数率 (\%)} = \frac{\text{薬剤投与後 10 分間の運動係数}}{\text{薬剤投与前 10 分間の運動係数}} \times 100$$

表 1

被験化合物	投与量 (mg/kg)	運動係数率 (%)
実施例 3 の化合物	5	202.3
実施例 6 の化合物	5	284.5
実施例 9 の化合物	5	316.7
実施例10の化合物	1	254.8
実施例11の化合物	1	310.7
実施例12の化合物	0.5	229.5
実施例17の化合物	5	356.0
実施例18の化合物	5	299.0
実施例19の化合物	5	420.9
実施例21の化合物	1	157.1
実施例38の化合物	1	213.3
実施例115の化合物	1	342.9
実施例117の化合物	1	437.4
実施例156の化合物	1	257.0
実施例162の化合物	1	265.7

## (毒性試験)

4～5週令のICR系マウスを1群3匹として用いた。各実施例化合物を5%アラビアゴム液に懸濁した後、それぞれ500mg/kgを経口投与して1週間観察したところいずれの投与群においても死亡例は認められなかった。

実施例

以下、参考例、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 参考例 1

2-[N-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-4-(エトキシカルボニル)-1, 3-チアゾール

2-アミノ-4-エトキシカルボニル-1, 3-チアゾール 21.3 g を塩化メチレン 100 ml に懸濁し、3, 4-ジメトキシベンゾイルクロリド 24.8 g、トリエチルアミン 25.3 g 及び 4-ジメチルアミノピリジン 0.15 g を加え、2 時間還流した。反応液を放冷後、塩化メチレンを減圧留去し、残留物に水 1000 ml を加え、析出した結晶を濾取しエタノールで再結晶して、標記化合物 30.3 g を得た。収率 73%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.39(3H, t), 3.95(3H, s), 3.97(3H, s), 4.39(2H, q),

6.95(1H, d), 7.46~7.51(2H, m), 7.88(1H, s), 9.91(1H, brs)

## 参考例 2

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-(エトキシカルボニル)-1, 3-チアゾール

3, 4-ジメトキシベンゾイルクロリドの代わりに 2, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリドを用いる以外は参考例 1 と同様にして標記化合物を得た。

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$  : 3299, 3127, 1728, 1665

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.42(3H, t), 3.92(3H, s), 3.97(3H, s), 4.09(3H, s),

4.43(2H, q), 6.58(1H, s), 7.77(1H, s), 7.85(1H, s), 11.13(1H, brs)

## 参考例 3

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-(ヒドロキシカルボニル)-1, 3-チアゾール

参考例 2 で得た 2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-(エトキシカルボニル)-1, 3-チアゾール 15 g をメタノール 100 ml に懸濁し、水酸化ナトリウム 8.19 g を水 100 ml に溶解した水溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸で酸性とし、析出晶を濾取して標記化合物 9.2 g を得た。収率 66%。

$\text{MS}(\text{FAB}, m/z)$  : 399( $\text{MH}^+$ )

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$  : 1719, 1655

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  : 3.78(3H, s), 3.92(3H, s), 4.03(3H, s), 6.85(1H, s),  
7.43(1H, s), 8.00(1H, s), 9.00(1H, brs), 11.52(1H, brs)

#### 参考例 4

2 - [N-メチル-N-(3, 4-ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
(エトキシカルボニル) - 1, 3-チアゾール

2-アミノ-4-エトキシカルボニル-1, 3-チアゾールの代わりに2-(N-メチルアミノ)-4-(エトキシカルボニル)-1, 3-チアゾールを用いる以外は参考例 1 と同様にして標記化合物を得た。

MS(EI, m/z) : 350(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1719, 1655

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  : 1.41(3H, t), 3.80(3H, s), 3.92(3H, s), 3.95(3H, s),  
4.41(2H, q), 6.93~6.96(1H, m), 7.15~7.21(2H, m), 7.90(1H, s)

#### 参考例 5

2 - (N-メチルアミノ) - 4 - [(2-ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール

2 - (N-メチルアミノ) - 4 - (エトキシカルボニル) - 1, 3-チアゾール 2.5 g を N, N-ジメチルエチレンジアミン 3.5 g に溶解し、100℃で6時間攪拌した。反応液をイソプロピルアルコール中に注ぎ、析出した結晶を濾取して標記化合物 1.68 g を得た。収率 51.5%

MS(EI, m/z) : 228(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3395, 3198, 3104, 2824, 1657

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 2.27(6H, s), 2.50(2H, t), 2.97(3H, d), 3.49(2H, m),  
5.37(1H, br), 7.30(1H, s), 7.46(1H, br)

#### 参考例 6

2 - [N-(4, 5-ジメトキシ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
(エトキシカルボニル) - 1, 3-チアゾール・酢酸塩

参考例 2 で得た 2 - [N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - (エトキシカルボニル) - 1, 3-チアゾール 18.2 g に塩酸ピリジン 17.5 g、ピリジン 3.93 g 及び N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml を

加え、6時間還流した。反応液を氷水にわけ析出晶を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥した。この結晶を酢酸より再結晶して標記化合物14.3gを得た。収率70%。

MS(EI, m/z) : 413(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3135, 1715, 1709, 1644

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.31(3H, t), 1.91(3H, s), 3.78(3H, s), 3.83(3H, s),

4.30(2H, q), 6.61(1H, s), 7.64(1H, s), 8.11(1H, s), 11.5(1H, brs),

12.4(1H, brs)

#### 実施例1

2-[N-メチル-N-(3,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]-1,3-チアゾール・マレイン酸塩

(製造法A)

参考例4で得た2-[N-メチル-N-(3,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール8.41gとN,N-ジメチルエチレンジアミンの混合物を100℃で4時間攪拌した。反応液を放冷した後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)で精製し、標記化合物のフリーベース7.8gを得た。得られた化合物をマレイン酸塩とし、標記化合物とした。収率82%。

MS(EI, m/z) : 392(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3380, 1649

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.84(6H, s), 3.21~3.35(2H, m), 3.60~3.66(2H, m),

3.70(3H, s), 3.82(3H, s), 3.84(3H, s), 6.01(2H, s), 7.09(1H, d),

7.25~7.28(2H, m), 7.93(1H, s), 8.56(1H, t), 8.60~10.00(1H, br),

13.00~14.00(1H, br)

(製造法B)

参考例5で得た2-(N-メチルアミノ)-4-[(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]-1,3-チアゾール1.68gと3,4-ジメトキシフェニル安息香酸のp-ニトロフェニルエステル2.23gを140℃で6時間



撈拌した。反応液をクロロホルムに溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物を酢酸エチルから再結晶して標記化合物のフリーベース 675 mg を得た。得られた化合物を製法 1 と同様マレイン酸塩とし、標記化合物とした。

#### 実施例 2

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - アミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

参考例 1 で得た 2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - (エトキシカルボニル) - 1, 3 - チアゾール 8 g とエチレンジアミン 14.3 g の混合物を 100 °C で 1 時間撈拌した。反応液を減圧留去し、残留物にメタノール 5.0 ml を加え析出した結晶を濾取することにより標記化合物のフリーベース 6.5 g を得た。この化合物を塩酸塩とし、標記化合物とした。収率 78 %。

MS(FAB, m/z) : 351(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3400, 3381, 1653, 1650

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.99(2H, m), 3.56(2H, m), 3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 7.11(1H, d), 7.73~7.80(2H, m), 8.14(3H, br), 8.23(1H, t), 12.68(1H, br), 13.00~14.00(1H, br)

参考例 1 ~ 5 で得られた化合物を適宜選択し、実施例 1 及び 2 の方法に準拠して、以下に示す実施例 3 ~ 21 の化合物を製造した。

#### 実施例 3

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

MS(FAB, m/z) : 379(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3359, 1650, 1551

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.83(6H, s), 3.24(2H, t), 3.64(2H, q), 3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 6.03(2H, s), 7.12(1H, d), 7.71~7.80(2H, m), 7.88(1H, s), 8.20(1H, brs), 12.58(3H, brs)

#### 実施例 4

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [[2 - (1 -

イミダゾリル) エチル] アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール・2 塩酸塩

MS(EI, m/z) : 401(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3142, 1676, 1578

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.73~3.86(8H, m), 4.39~4.42(2H, m), 7.11(1H, d),  
7.66~8.28(6H, m), 9.20~9.21(1H, m), 12.64(1H, br), 14.77(1H, br),  
13.00~14.00(1H, br)

#### 実施例 5

2 - [N - (3, 4-ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2-ジエチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール

MS(FAB, m/z) : 407(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3390, 3246, 1684, 1659

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.25(6H, t), 3.13~3.25(6H, m), 3.65~3.72(2H, m),  
3.87(6H, s), 7.12(1H, d), 7.73~7.80(2H, m), 7.96(1H, s), 8.40(1H, t),  
10.57(1H, br), 12.67(1H, br)

#### 実施例 6

2 - [N - (3, 4-ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2-ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール・マレイン酸塩

MS(EI, m/z) : 434(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3403, 1671, 1651

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.30(12H, d), 3.10~3.78(6H, m), 3.86(6H, s),  
6.05(2H, s), 7.12(1H, d), 7.70~7.89(3H, m), 8.30~8.70(3H, br),  
12.54(1H, s)

#### 実施例 7

2 - [N - (3, 4-ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [N-メチル-N - (2-ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール・フマル酸塩

MS(FAB, m/z) : 393(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3453, 1617, 1516, 1269

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 2.40(6H, br), 2.81(2H, m), 3.06(3H, m),  
 3.68(2H, brs), 3.85(3H, s), 3.86(3H, s), 6.59(2H, s), 7.11(1H, d),  
 7.59(1H, d), 7.77(2H, m)

#### 実施例 8

2 - [N - (2, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジメチ  
 ルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

MS(EI, m/z) : 377(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3335, 1709, 1653

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 2.59(2H, t), 2.84(6H, s), 3.61(2H, q), 3.89(3H, s),  
 4.04(3H, s), 6.02(2H, s), 6.73~6.80(2H, m), 7.87~7.96(2H, m),  
 8.47(1H, t), 8.60~10.00(1H, br), 11.23(1H, s), 13.00~14.00(1H, br)

#### 実施例 9

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 -  
 ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸  
 塩

MS(EI, m/z) : 407(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3322, 1657, 1611

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 2.83(6H, s), 3.25(2H, t), 3.60(2H, t), 3.78(3H, s),  
 3.93(3H, s), 4.07(3H, s), 6.02(2H, s), 6.89(1H, s), 7.51(1H, s),  
 7.89(1H, s), 8.52(1H, t), 8.60~10.00(1H, br), 11.25(1H, s),  
 13.00 ~14.00(1H, br)

#### 実施例 10

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 -  
 ジエチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸  
 塩

MS(FAB, m/z) : 437(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3380, 3331, 1664, 1610

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.21(6H, t), 3.16~3.26(6H, m), 3.57~3.64(2H, m),  
 3.93(3H, s), 4.07(3H, s), 4.20(3H, s), 6.01(2H, s), 6.89(1H, s),

7.51(1H, s), 7.89(1H, s), 8.51(1H, br), 11.24(1H, br),

13.00~14.00(1H, br)

#### 実施例 1 1

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

MS(EI, m/z) : 464(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3320, 1660, 1609

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.29(12H, d), 3.18~3.77(6H, m), 3.79(3H, s),

3.93(3H, s), 4.07(3H, s), 6.02(2H, s), 6.89(1H, s), 7.51(1H, s),

7.89(1H, s), 8.50~8.55(2H, br), 13.00~14.00(1H, br)

#### 実施例 1 2

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [N - メチル - N - (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

MS(EI, m/z) : 478(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3333, 1657, 1620

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.15~1.43(12H, br), 3.05~3.78(12H, m), 3.92(3H, s),

4.04(3H, s), 6.03(2H, s), 6.87(1H, s), 7.46(1H, br), 7.70(1H, s),

8.30~8.90(1H, br), 11.30~11.45(1H, m), 13.00~14.00(1H, br)

#### 実施例 1 3

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [[2 - (N - イソプロピル - N - メチルアミノ) エチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB, m/z) : 437(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3220, 2965, 1657

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.05(6H, d), 2.27(3H, s), 2.62(2H, t), 2.90(1H, m),

3.49(2H, dd), 3.93(3H, s), 3.99(3H, s), 4.11(3H, s), 6.59(1H, s),

7.64(1H, brs), 7.74(1H, s), 7.78(1H, s), 11.05(1H, s)

## 実施例 1 4

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [2 - (N - イソプロピル - N - エチルアミノ) エチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

MS(EI, m/z) : 451(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3350, 2970, 1655, 1609

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.27(9H, m), 3.16(4H, m), 3.64(3H, brs), 3.78(3H, s),

3.93(3H, s), 4.08(3H, s), 6.89(1H, s), 7.51(1H, s), 7.90(1H, s),

8.69(1H, t), 10.11(1H, brs), 11.31(1H, s)

## 実施例 1 5

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [2 - [N - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - N - メチルアミノ] エチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB, m/z) : 559(MH<sup>+</sup>)

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3300, 3250, 1655

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>3</sub>) δ : 2.38(3H, s), 2.66~2.75(4H, m), 3.53~3.56(2H, m),

3.76~3.86(2H, m), 3.80(3H, s), 3.85(3H, s), 3.91(3H, s), 3.97(3H, s),

4.04(3H, s), 6.56(1H, s), 6.75~6.82(3H, m), 7.52(1H, br),

7.74~7.75(2H, m), 11.04(1H, br)

## 実施例 1 6

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [2 - [N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルアミノ] エチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB, m/z) : 467(MH<sup>+</sup>)

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3322, 1655

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>3</sub>) δ : 1.05(6H, d), 2.64(2H, t), 2.30(1H, br), 2.70(2H, t),

3.02(1H, quint), 3.47(2H, q), 3.61(2H, t), 3.92(3H, s), 3.99(3H, s),

4.14(3H, s), 6.58(1H, s), 7.71(1H, br), 7.74(1H, s), 7.77(1H, s),

11.20(1H, brs)

## 実施例 17

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [2 - (2 - イソオキサゾリニル) エチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール  
MS(FAB, m/z) : 249(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3312, 1732, 1662

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ : 2.35(2H, quint), 3.42(2H, t), 3.76~3.81(2H, m),  
3.92(3H, s), 3.99(3H, s), 4.03(3H, s), 4.16(2H, t), 6.58(1H, s),  
7.77(1H, s), 7.87(1H, s), 11.12(1H, s)

## 実施例 18

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [2 - (N - イソプロピルアミノ) エチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB, m/z) : 423(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3220, 2959, 1659, 1608

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ : 1.09(6H, d), 2.86(3H, m), 3.54(2H, dd), 3.93(3H, s),  
3.99(3H, s), 4.13(3H, s), 6.59(1H, s), 7.55(1H, t), 7.76(1H, s),  
7.78(1H, s), 11.00(1H, brs)

## 実施例 19

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - イソプロピル] アミノエチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB, m/z) : 496(MH<sup>+</sup>)

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3346, 1743, 1655

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ : 1.06(6H, d), 1.26(3H, t), 2.79(2H, t),  
3.06(1H, quint), 3.33(2H, s), 3.48(2H, q), 3.93(3H, s), 3.99(3H, s),  
4.12(3H, s), 4.23(2H, q), 6.59(1H, s), 7.75(1H, s), 7.79(1H, s),  
7.89~7.91(1H, m), 11.10(1H, s)

## 実施例 20

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [2 -

[N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-イソプロピル] アミノエチル] アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール

MS(FAB, m/z) : 467(MH<sup>+</sup>)

IR(neat)cm<sup>-1</sup> : 3307, 1655

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.00(6H, d), 2.88(2H, t), 3.13(1H, quint),

3.15(2H, s), 3.48~3.52(2H, m), 3.78(3H, s), 3.92(3H, s), 4.05(3H, s),

6.87(1H, s), 7.48(1H, s), 7.88(1H, s), 8.53~8.56(1H, m),

8.73~8.76(1H, m), 12.23(1H, br)

#### 実施例 2 1

2-[N-(3, 4-ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4-[(3-ジメチルアミノプロピル) アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール・フマル酸塩

MS(FAB, m/z) : 393(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3389, 1659

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.74(2H, q), 2.33(6H, s), 3.17(2H, s), 3.32(2H, q),

3.85(3H, s), 3.87(3H, s), 6.51(1H, s), 7.11(1H, d), 7.77(2H, m),

7.97(1H, t)

#### 実施例 2 2

2-[N-(3, 4-ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4-[2-(1-ピペラジニル) エチルアミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール・マレイン酸塩

参考例 1 で得た 2-[N-(3, 4-ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4-(エトキシカルボニル) - 1, 3-チアゾール 10.0 g と 2-(1-ピペラジニル) エチルアミン 15.4 g の混合物を 100℃ で 2 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残留物にメタノール 10 ml を加え析出した結晶を濾取した。この結晶をマレイン酸塩とした後、メタノールより再結晶して標記化合物 12.2 g を得た。収率 77%。

MS(FAB, m/z) : 420(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3568, 3550, 3416, 1668

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.49~2.63(4H, m), 3.07~3.10(2H, m),

3.31~3.46(6H, m), 3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 6.02(2H, s), 7.12(1H, d),

7.72~7.83(4H, m), 8.47(1H, br), 12.50(1H, br), 13.00~14.00(2H, br)

### 実施例 2 3

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) エチルアミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

実施例 2 2 で得た化合物のフリーベース 2.0 g をギ酸 30 ml に溶解し、35 % ホルムアルデヒド 950 mg を加え 80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を放冷した後減圧留去し、残留物にエタノール 20 ml を加え次いで 4 N 塩酸 - ジオキサン溶液を加えて析出した結晶を濾取した。得られた結晶をメタノールより再結晶して、標記化合物 1.6 g を得た。収率 59 %。

MS(FAB, m/z) : 434(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3280, 3200, 1655

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.83(3H, s), 3.38~3.71(12H, m), 3.86(3H, s),

3.87(3H, s), 7.12(1H, d), 7.73~7.95(3H, m), 8.31(1H, br), 12.68(1H, br),

13.00~14.00(1H, br)

### 実施例 2 4

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル] エチルアミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・3 塩酸塩

実施例 2 2 で得た化合物のフリーベース 2.0 g をメタノール 30 ml に懸濁し、40 % グリオキサール水溶液 1.4 g を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム 400 mg を加え室温で 12 時間攪拌した。反応液に水 50 ml を加え、クロロホルムとメタノールの混液で抽出し、有機層を 2 N 塩酸で洗浄した。水層を炭酸カリウムを加えアルカリ性とし、クロロホルムとメタノールの混液で抽出し、モレキュラーシーブで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 20 : 1）で精製し、得られた化合物をエタノール 20 ml に溶解し、次いで 4 N 塩酸 - ジオキサン溶液を加えて析出した結晶を濾取した。得られた結晶をエタノールより再結晶して、標記化合物 650 mg を得た。収率 27 %。



MS(FAB, m/z) : 464(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3300, 3225, 1676

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.38~2.53(12H, m), 3.19~3.51(5H, m), 3.86(3H, s),  
3.87(3H, s), 7.09(1H, d), 7.52~7.77(4H, m), 11.00 ~11.50(1H, br),  
13.00~14.00(3H, br)

#### 実施例 2 5

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [2 - [(2 -  
チアゾリジニデン) イミノ] エチルアミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

実施例 2 で得た化合物のフリーベース 5 g と 2 - メチルチオチアゾリン 5. 7  
g の混合物を 1 5 0 °C で 1 時間攪拌した。反応液を放冷した後、メタノール 5 0  
ml を加え析出した結晶を濾取することにより、標記化合物 3. 6 3 g を得た。収  
率 5 8 %。

MS(FAB, m/z) : 436(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3400, 3000, 1642

<sup>1</sup>H-NMR(CH<sub>3</sub>OD) δ : 3.56~3.66(6H, m), 3.94(6H, s), 4.01(2H, t),  
7.10(1H, d), 7.63(1H, d), 7.69(1H, dd), 7.82(1H, s)

実施例 2 5 の方法に準拠して、実施例 2 6 ~ 2 8 の化合物を製造した。

#### 実施例 2 6

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [2 - [(2 -  
ピロリジニデン) イミノ] エチルアミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・ヨ  
ウ化水素酸塩

MS(FAB, m/z) : 418(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3420, 3083, 1649, 1618

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.03(2H, q), 2.78(2H, t), 3.41~3.63(6H, m),  
3.85(3H, s), 3.86(3H, s), 7.12(1H, d), 7.71(1H, d), 7.76(1H, dd),  
7.86(1H, s), 8.06(1H, brs), 9.55(2H, brs), 12.57(1H, brs)

#### 実施例 2 7

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [2 - [(2 -  
オキサゾリジニデン) イミノ] エチルアミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB, m/z) : 420(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3380, 2910, 1643

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.34(2H, t), 3.54(2H, t), 3.70(2H, t), 3.92(3H, s),  
3.93(3H, s), 4.29(2H, t), 7.08(1H, d), 7.63(1H, d), 7.68(1H, q),  
7.76(1H, s)

#### 実施例 2 8

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [2 - [(2 - イミダゾリジニデン) イミノ] エチルアミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール  
・塩酸塩

MS(FAB, m/z) : 419(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3389, 3197, 1676

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.17(1H, s), 3.31(2H, m), 3.40(2H, brs), 3.57(4H, s),  
3.78(3H, s), 3.79(3H, s), 6.92(1H, d), 7.26(1H, s), 7.68(2H, m),  
8.31(1H, br)

#### 実施例 2 9

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(4 - ジメチルアミノブチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

参考例 1 で得た化合物 5 g に 1, 4 - ブタンジアミン 13.1 g を加え、100℃で2時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残留物に水を加えクロロホルムとメタノールの混液で抽出し、モレキュラシーブで乾燥した。溶媒を留去し、2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(4 - アミノブチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール 4.5 g を得た。

次いでこの化合物をギ酸 45 ml に溶解し、氷冷下 35%ホルマリン 2.3 g を加え1時間還流した。反応液を減圧留去し、残留物に重曹水を加え中和した後、クロロホルムとメタノールの混液で抽出した。モレキュラシーブで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、標記化合物のフリーベース 1.0 g を得た。この化合物を2塩酸塩とし、標記化合物とした。

MS(FAB, m/z) : 407(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3350, 3245, 1601

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$  : 1.55(2H, m), 1.64(2H, m), 2.70(3H, s), 2.72(3H, s),

3.03(2H, m), 3.30(2H, m), 3.85(3H, s), 3.87(3H, s), 7.12(1H, d),

7.73~7.80(2H, m), 7.85(1H, s), 7.97(1H, t), 10.48(1H, br), 12.64(1H, br)

### 実施例 30

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジメチルアミノエトキシ)カルボニル]-1, 3-チアゾール

水素化ナトリウム 278 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁し、N, N-ジメチルアミノエタノール 620 mg を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。別に 2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-(ヒドロキシカルボニル)-1, 3-チアゾール 1.57 g を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁し、カルボニルジイミダゾール 827 mg を加え室温で 1 時間攪拌した。この 2 つの反応液を合わせ、100℃にて 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取した。この結晶をイソプロピルアルコールより再結晶して、標記化合物 1.4 g を得た。収率 74%。

MS(FAB, m/z) : 410(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3316, 1727, 1655

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 2.35(6H, s), 2.73(2H, t), 3.92(3H, s), 3.99(3H, s),

4.10(3H, s), 4.46(2H, t), 6.58(1H, s), 7.77(1H, s), 7.86(1H, t),

11.14(1H, brs)

実施例 30 の方法に準じて、以下に示す実施例 31 ~ 33 の化合物を製造した。

### 実施例 31

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジエチルアミノエトキシ)カルボニル]-1, 3-チアゾール

MS(FAB, m/z) : 438(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3308, 1721, 1659

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 1.07(6H, t), 2.63(4H, q), 2.86(2H, t), 3.92(3H, s),

3.98(3H, s), 4.09(3H, s), 4.42(2H, t), 6.58(1H, s), 7.77(1H, s),

7.83(1H, s), 11.13(1H, brs)

## 実施例 3 2

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジイソプロピルアミノエトキシ) カルボニル] - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB, m/z) : 466(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3306, 1721, 1655

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ : 1.04(12H, d), 2.80(2H, t), 3.04(2H, q),

3.92(3H, s), 3.99(3H, s), 4.09(3H, s), 4.28(2H, t), 6.58(1H, s),

7.77(1H, s), 7.84(1H, s), 11.13(1H, brs)

## 実施例 3 3

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジメチルアミノエトキシ) カルボニル] - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB, m/z) : 380(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3245, 1738, 1680

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ : 2.31(6H, s), 2.68(2H, t), 3.94(3H, s), 3.96(3H, s),

4.38(2H, t), 6.94(1H, d), 7.48~7.53(2H, m), 7.87(1H, s), 9.50(1H, brs)

3, 4 - ジメトキシベンゾイルクロリドの代わりに対応する 3 置換ベンゾイルクロリドを用い、参考例 1 と同様にして中間体を製造し、さらに実施例 2 の方法に準拠して、以下に示す実施例 3 4 ~ 4 1 の化合物を製造した。

## 実施例 3 4

2 - [N - (2 - アミノ - 4, 5 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2

## 塩酸塩

MS(FAB, m/z) : 394(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3393, 2955, 1655, 1526, 1296

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.80(3H, s), 2.82(3H, s), 3.26(2H, q), 3.68(2H, q),

3.80(3H, s), 3.82(3H, s), 4.40~6.40(4H, br), 6.83(1H, s), 7.53(1H, s),

7.98(1H, s), 8.43(1H, t), 10.59(1H, brs)

## 実施例 3 5

2 - [N - (4, 5 - ジメトキシ - 2 - ニトロベンゾイル) アミノ] - 4 -

[ (2-ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル ] - 1, 3-チアゾール  
MS(FAB, m/z) : 424(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3428, 1663, 1549, 1522, 1298

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.20(6H, s), 2.43(2H, t), 3.37(2H, q), 3.93(6H, s),  
7.36(1H, s), 7.70(2H, m), 7.84(1H, s)

### 実施例 3 6

2 - [N - (2-ブロモ-4, 5-ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
[ (2-ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル ] - 1, 3-チアゾール  
MS(FAB, m/z) : 457(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3410, 1672, 1657, 1545, 1507, 1269

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ : 2.22(6H, s), 2.57(2H, t), 3.54(2H, q), 3.91(3H, s),  
3.94(3H, s), 7.09(1H, s), 7.36(1H, s), 7.57(1H, t), 7.76(1H, s)

### 実施例 3 7

2 - [N - (4, 5-ジメトキシ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
- [ (2-ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル ] - 1, 3-チアゾール  
MS(FAB, m/z) : 395(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3401, 1655, 1549, 1491, 1244, 1217, 1206

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ : 2.58(6H, s), 2.93(2H, t), 3.48(2H, q), 3.72(3H, s),  
3.75(3H, s), 6.43(1H, s), 7.42(1H, s), 7.59(1H, s), 8.25(1H, t)

### 実施例 3 8

2 - [N - (4, 5-ジメトキシ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
- [ (2-ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル ] - 1, 3-チアゾール

参考例 6 で得た 2 - [N - (4, 5-ジメトキシ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - (エトキシカルボニル) - 1, 3-チアゾール・酢酸塩 15.4 g とジイソプロピルエチレンジアミン 26.9 g の混合物を、アルゴン気流下、120℃で30分間攪拌した。反応液を減圧留去し、残留物にクロロホルムを加え希釈し、水で洗浄した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して標記化合物 11.7 g を得た。収率 69%。

MS(FAB, m/z) : 451(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3401, 1661, 1522, 1267

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.32(12H, m), 3.16(2H, m), 3.63(4H, m), 3.77(3H, s),  
3.82(3H, s), 6.84(1H, s), 7.50(1H, s), 7.89(1H, s), 8.71(1H, t),  
9.56(1H, br), 11.79(1H, brs), 12.00(1H, br)

また、標記化合物 1 1. 7 g をイソプロピルアルコールに溶解し、氷冷下で塩酸ガスを吹き込み、析出晶を濾取し、イソプロピルアルコールと水の混合溶媒より再結晶して、標記化合物の塩酸塩 1 4. 0 g を得た。

#### 実施例 3 9

2 - [N - (4, 5 - ジメトキシ - 2 - ジメチルアミノベンゾイル) アミノ]  
- 4 - [(2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

MS(FAB, m/z) : 422(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3410, 1526, 1422, 1339, 1294

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.81(3H, s), 2.83(3H, s), 3.12(6H, s), 3.28(2H, q),  
3.68(2H, q), 3.94(3H, s), 4.80(3H, s), 7.49(1H, s), 7.67(1H, s),  
8.05(1H, s), 8.99(1H, brs), 10.70(1H, brs)

#### 実施例 4 0

2 - [N - (4, 5 - ジメトキシ - 2 - メチルベンゾイル) アミノ] - 4 -  
[(2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB, m/z) : 393(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3474, 2983, 1674, 1561, 1271, 1146

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.15(6H, s), 2.50(3H, s), 2.55(2H, t), 3.53(2H, q),  
3.91(3H, s), 3.93(3H, s), 6.76(1H, s), 7.22(1H, s), 7.62(1H, t),  
7.71(1H, s)

#### 実施例 4 1

2 - [N - (4, 5 - ジメトキシ - 2 - アセチルアミノベンゾイル) アミノ]  
- 4 - [(2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB, m/z) : 436(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3565, 1650, 1555, 1534, 1292

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>s</sub>) δ : 2.24(9H, s), 2.57(2H, t), 3.50(2H, q), 3.76(3H, s),  
3.99(3H, s), 7.38(1H, s), 7.62(1H, t), 7.74(1H, s), 8.43(1H, s)

#### 実施例 4 2

2 - [N - (ベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

MS(EI, m/z) : 318(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3400, 1669, 1644

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.81(6H, d), 3.24~3.30(2H, m),  
3.65~3.72(2H, m), 7.53~7.70(3H, m), 8.00~8.41(4H, m),  
10.58(1H, brs), 12.84(1H, s)

#### 実施例 4 3

2 - [N - (2 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3320, 3050, 1660, 1610, 1570, 1540

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.83(6H, s), 2.76(2H, q), 3.61(2H, q), 3.98(3H, s),  
6.02(2H, s), 7.13(1H, t), 7.27(1H, d), 7.58~7.63(2H, m),  
7.84(1H, dd), 7.93(1H, s), 9.30(2H, brs), 11.67(1H, s)

#### 実施例 4 4

2 - [N - (3 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3400, 3200, 2966, 2689, 1690, 1670, 1580, 1560, 1520

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.80(3H, s), 2.82(3H, s), 3.26(2H, q), 3.68(2H, q),  
3.86(3H, s), 6.91(1H, brs), 7.17~7.24(1H, m), 7.47(1H, t),  
7.65~7.70(2H, m), 8.01(1H, s), 8.39(1H, t), 10.68(1H, brs),  
12.84(1H, brs)

#### 実施例 4 5

2 - [N - (3 - クロロベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジメチルアミノ

エチル) アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール・マレイン酸塩

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 1669, 1659, 1541

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ : 2.83(6H, s), 3.24(2H, t), 3.31(3H, brs), 3.63(2H, m),  
6.02(2H, s), 7.60(1H, t), 7.72(1H, m), 7.93(1H, s), 8.04(1H, m),  
8.15(1H, m), 8.21(1H, t)

#### 実施例 4 6

2 - [N - (4-メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2-ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール・2塩酸塩

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3150, 3050, 2950, 2700, 1670, 1655, 1603

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ : 2.80(3H, s), 2.82(3H, s), 3.25(2H, q), 3.68(2H, q),  
3.85(3H, s), 4.68(1H, s), 7.05~7.15(2H, m), 7.96(1H, s),  
8.01~8.15(2H, m), 8.36(1H, t), 10.54(1H, s), 12.64(1H, s)

#### 実施例 4 7

2 - [N - (2, 3-ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2-ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール・マレイン酸塩

MS(EI, m/z): 318( $\text{M}^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3403, 3297, 1671, 1580

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ : 2.83(6H, s), 3.25(2H, t), 3.61(2H, q), 3.88(3H, s),  
3.89(3H, s), 6.02(2H, s), 7.20~7.33(3H, m), 7.91(1H, s), 8.35(1H, t),  
9.00~10.00(2H, br), 12.00(1H, brs)

#### 実施例 4 8

2 - [N - (2-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2-ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール・マレイン酸塩

MS(EI, m/z): 304( $\text{M}^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1660, 1551

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ : 2.83(6H, s), 3.26(2H, t), 3.60(2H, q), 3.89(3H, s),  
6.03(2H, s), 6.94(1H, t), 7.22(1H, dd), 7.59(1H, dd), 7.85(1H, s),  
8.54(1H, t), 9.00~12.00(3H, br)



## 実施例 4 9

2 - [N - (4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
[ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.29~1.33(12H, m), 2.47~2.51(2H, m),  
3.19~3.58(4H, m), 3.59~3.76(2H, m), 3.97(3H, s), 6.82(1H, s),  
7.87(1H, s), 7.90(1H, s), 8.53~8.68(1H, m), 9.09~9.23(1H, m),  
11.28(1H, s), 11.41(1H, s)

## 実施例 5 0

2 - [N - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
[ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.22(12H, d), 2.88~2.91(2H, m), 3.25~3.31(2H, m),  
3.61~3.65(2H, m), 3.82(3H, s), 6.41~6.50(2H, m), 7.69(1H, s),  
7.81~7.84(1H, m), 8.07(1H, d), 10.82(1H, s), 11.43(1H, s)

## 実施例 5 1

2 - [N - (2, 5 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

MS(EI, m/z) : 378( $\text{M}^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3305, 1661

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 2.84(6H, s), 3.26(2H, t), 3.61(2H, q), 3.79(3H, s),  
3.96(3H, s), 6.02(2H, s), 7.18~7.43(3H, m), 7.91(1H, s), 8.43(1H, t),  
8.50~11.00(2H, br), 11.63(1H, brs)

## 実施例 5 2

2 - [N - (2, 6 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

MS(EI, m/z) : 318( $\text{M}^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3303, 1661, 1599

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 2.81(6H, s), 3.23(2H, t), 3.61(2H, q), 3.76(6H, s),

6.02(2H, s), 6.75(2H, d), 7.40(1H, t), 7.85(1H, s), 8.13(1H, t),  
9.00~9.50(2H, br), 12.40(1H, brs)

## 実施例 5.3

2-[N-(3, 5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジメチル  
ルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール・塩酸塩

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3600, 3250, 3100, 1650, 1637, 1601

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.80(3H, s), 2.82(3H, s), 3.30~3.60(2H, m),  
3.60~3.75(2H, m), 3.83(6H, s), 6.75(1H, s), 7.28(1H, s), 7.29(1H, s),  
7.99(1H, s), 8.30~8.40(1H, m), 10.38(1H, brs), 12.79(1H, s)

## 実施例 5.4

2-[N-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-メチル  
アミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール・2塩酸塩

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 1674, 1601, 1560

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.57(3H, t), 3.08(2H, t), 3.63(2H, q), 3.86(3H, s),  
3.87(3H, s), 4.88(1H, brs), 7.12(1H, d), 7.74~7.80(2H, m), 7.96(1H, s),  
8.28(1H, t), 9.11(2H, brs), 12.70(1H, brs)

## 実施例 5.5

2-[N-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[N-(2-メ  
チルアミノエチル)-N-メチルアミノカルボニル]-1, 3-チアゾール・2  
塩酸塩

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 1680, 1636, 1559, 1279

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.20(6H, s), 3.88(3H, s), 3.91(3H, s), 3.99(4H, s),  
6.99(1H, d), 7.59(1H, s), 7.80(1H, dd), 7.84(1H, d)

## 実施例 5.6

2-[N-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-イソプ  
ロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール・マレイン酸塩

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42(6H, d), 3.26~3.39(2H, m), 3.45~3.51(1H, m),  
3.68~3.79(2H, m), 3.89(3H, s), 3.93(3H, s), 6.26(2H, s),  
6.94~6.97(1H, m), 7.58(1H, s), 7.59(1H, s), 7.93(1H, d),

8.84~8.91(1H, m), 9.39(2H, s), 11.10(1H, s)

#### 実施例 5 7

2 - [N - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
[ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.30~1.37(12H, m), 3.16~3.20(2H, m),  
3.59~3.67(4H, m), 3.82(1H, s), 3.87(3H, s), 6.91~6.94(1H, m),  
7.61~7.65(1H, m), 7.72(1H, s), 7.91(1H, s), 8.40~8.45(1H, m),  
9.97~9.99(2H, m), 12.55(1H, s)

#### 実施例 5 8

2 - [N - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
[ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.30~1.37(12H, m), 3.13~3.18(2H, m), 3.57(1H, s),  
3.56~3.65(4H, m), 3.86(3H, s), 7.04~7.07(1H, m), 7.51(1H, s),  
7.63~7.67(1H, m), 7.90(1H, s), 8.41~8.50(1H, m), 9.94~9.99(2H, m),  
12.51(1H, s)

#### 実施例 5 9

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [2 - (N -  
2 - ピリジルアミノ) エチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸  
塩

MS(FAB, m/z) : 428(MH<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 3.60(2H, brs), 3.76(2H, brs), 3.85(3H, s),  
3.87(3H, s), 6.82~6.87(1H, m), 7.08~7.14(2H, m), 7.73~7.79(2H, m),  
7.85~7.92(2H, m), 8.10(1H, brs), 9.09(1H, brs), 12.67(1H, s),  
14.09(2H, brs)

#### 実施例 6 0

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [2 - (1 -  
ピロリジル) エチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

MS(FAB, m/z) : 405(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3450, 1669, 1545, 1515

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 2.10(4H, brs), 3.30~3.32(4H, m), 3.46(2H, t),  
3.87(2H, t), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 6.23(2H, s), 7.09(1H, d),  
7.61(1H, d), 7.68(1H, dd), 7.83(1H, s)

#### 実施例 6 1

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [2 - (1 -  
ピペリジル) エチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

MS(FAB, m/z) : 419(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3300, 1675, 1665, 1605, 1555, 1534

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 1.45~2.05(6H, m), 2.90~3.10(2H, m), 3.41(2H, t),  
3.63~3.81(4H, m), 3.93(6H, s), 6.26(2H, s), 7.10(1H, d), 7.61(1H, d),  
7.69(1H, dd), 7.84(1H, s)

#### 実施例 6 2

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [2 - (2 -  
ピロリドン - 1 - イル) エチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3411, 1684, 1650, 1603

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.91(2H, quint), 2.18(2H, t), 3.30~3.50(6H, m),  
3.85(3H, s), 3.87(3H, s), 7.11(1H, d), 7.70~7.80(2H, m), 7.83(1H, s),  
7.91(1H, t), 12.63(1H, s)

#### 実施例 6 3

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [2 - (2 -  
ピペリドン - 1 - イル) エチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3450, 1650, 1613, 1551, 1518

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.60~1.80(4H, m), 2.18(2H, t), 3.25~3.40(2H, m),  
3.40~3.50(4H, m), 3.85(3H, s), 3.87(3H, s), 7.11(1H, d),  
7.70~7.79(3H, m), 7.80(1H, s), 7.95(1H, brs)

#### 実施例 6 4

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 - グアニ

ジノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール・塩酸塩

MS(FAB, m/z) : 393(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3160, 1663, 1603, 1565, 1532

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.32~3.46(4H, m), 3.86(3H, s), 3.87(3H, s),  
6.52(2H, brs), 7.10~7.65(3H, m), 7.73~7.79(2H, m), 7.86~7.90(2H, m),  
8.03~8.07(1H, m), 12.67(1H, brs)

#### 実施例 6 5

2 - [N - (3, 4-ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [2 - [3 - (1-メチルチオウレイド) エチル] アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール・2 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.79~2.98(2H, m), 3.57(3H, s), 3.62~3.73(2H, m),  
3.85(3H, s), 3.86(3H, s), 5.19~5.74(2H, m), 7.12(1H, s),  
7.73~7.78(2H, m), 7.94(1H, s), 8.19~8.29(1H, m), 8.92~9.08(1H, m),  
10.02~10.31(1H, m), 12.49~12.78(1H, m)

#### 実施例 6 6

2 - [N - (3, 4-ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [[2 - [3 - (1, 2-ジメチル) チオウレイド] エチル] アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール・2 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.38(3H, s), 2.95(3H, s), 3.47~3.53(2H, m),  
3.58~3.63(2H, m), 3.97(6H, s), 5.55(4H, brs), 6.96~6.99(1H, m),  
7.66~7.74(4H, m)

#### 実施例 6 7

2 - [N - (2, 3, 4-トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2-ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3-チアゾール・マレイン酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3400, 3300, 1660

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.82(6H, s), 3.24(2H, t), 3.58(2H, q), 3.82(3H, s),  
3.89(3H, s), 3.99(3H, s), 6.01(2H, s), 7.03(1H, d), 7.65(1H, d),  
7.89(1H, s), 8.44(1H, t), 9.25(2H, brs), 11.56(1H, s)

## 実施例 6 8

2 - [N - (2, 3, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

MS(EI, m/z) : 348(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3306, 1667, 1607

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.83(6H, s), 3.25(2H, t), 3.61(2H, q), 3.80(3H, s),  
3.81(3H, s), 3.87(3H, s), 6.02(2H, s), 6.85(1H, d), 6.88(1H, d),  
7.92(1H, s), 8.37(1H, t), 9.00~9.50(2H, br), 11.98(1H, brs)

## 実施例 6 9

2 - [N - (2, 3, 6 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

MS(EI, m/z) : 348(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3000, 1682, 1650

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.82(6H, s), 3.23(2H, t), 3.61(2H, q), 3.72(3H, s),  
3.74(3H, s), 3.80(3H, s), 6.02(2H, s), 6.80(1H, d), 7.11(1H, d),  
7.87(1H, s), 8.15(1H, t), 8.80~10.00(2H, br), 12.51(1H, brs)

## 実施例 7 0

2 - [N - (2, 4, 6 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3400, 2360, 1670

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.84(6H, s), 3.25(2H, t), 3.61(2H, t), 3.76(6H, s),  
3.83(3H, s), 6.01(2H, s), 6.30(2H, s), 7.82(1H, s), 8.13(1H, t),  
9.25(2H, brs), 12.24(1H, s)

## 実施例 7 1

2 - [N - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・フマル酸塩

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3300, 1670, 1590, 1550

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$  : 2.31(6H, s), 2.58(2H, t), 3.46(2H, q), 3.76(3H, s),  
3.89(6H, s), 6.58(2H, s), 7.49(2H, s), 7.81(1H, t), 7.85(1H, s)

#### 実施例 7 2

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - シクロプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB,  $m/z$ ) : 421( $\text{MH}^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 1653, 1512, 1259, 1024

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 0.36~0.53(4H, m), 2.20(1H, ddd), 2.97(2H, t),  
3.56(2H, q), 3.93(3H, s), 4.00(3H, s), 4.14(3H, s), 6.59(1H, s),  
7.48(1H, t), 7.76(1H, s), 7.78(1H, s), 11.05(1H, s)

#### 実施例 7 3

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - tert - ブチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2

#### 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$  : 1.30(9H, s), 2.98~3.09(2H, m), 3.17(1H, s),  
3.53~3.70(2H, m), 3.78(3H, s), 3.93(3H, s), 4.08(3H, s), 6.89(1H, s),  
7.50(1H, s), 7.90(1H, s), 8.49~8.63(1H, m), 8.82~9.00(2H, m),  
11.32(1H, s)

#### 実施例 7 4

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(3 - ジイソプロピルアミノプロピル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2

#### 塩酸塩

MS(FAB,  $m/z$ ) : 479( $\text{MH}^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3410, 1674, 1663, 1611, 1584, 1553, 1520

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 1.27~1.34(12H, m), 2.00~2.06(2H, m),  
3.06~3.10(2H, m), 3.29~3.36(2H, m), 3.56~3.62(2H, m), 3.78(3H, s),  
3.93(3H, s), 4.07(3H, s), 6.88(1H, s), 7.49(1H, s), 7.87(1H, s),  
8.47(1H, brs), 9.92(2H, brs), 11.33(1H, s)

## 実施例 7 5

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [N - (2 - ジエチルアミノエチル) - N - メチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3400, 3320, 1640, 1625

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ: 1.23(6H, t), 3.14(3H, s), 3.15(2H, q), 3.29(2H, t),

3.76(3H, s), 3.77(4H, q), 3.92(3H, s), 4.03(3H, s), 6.02(2H, s),

6.86(1H, s), 7.49(1H, s), 7.65(1H, s), 9.50(2H, brs), 11.26(1H, s)

## 実施例 7 6

2 - [ [N - メチル - N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3300, 1655

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ: 2.91(6H, s), 3.33~3.38(2H, m), 3.55(3H, s),

3.81~3.99(2H, m), 3.84(3H, s), 3.88(3H, s), 3.96(3H, s), 6.16(2H, s),

6.55(1H, s), 6.95(1H, s), 7.83(1H, s), 8.12(1H, t), 12.50(2H, brs)

## 実施例 7 7

2 - [ [N - メチル - N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3300, 1655, 1541

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ: 1.37(6H, d), 1.41(6H, d), 3.25~3.35(2H, m),

3.52(3H, s), 3.58~3.68(2H, m), 3.85(3H, s), 3.86(3H, s),

3.83~3.89(2H, m), 3.97(3H, s), 6.26(2H, s), 6.56(1H, s), 6.91(1H, s),

7.82(1H, s), 8.88(1H, t), 10.70(1H, s)

## 実施例 7 8

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 - ジ-n-プロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2塩酸塩



IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3400, 1663, 1611, 1550

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$  : 0.91(6H, t), 1.65~1.80(4H, m), 3.00~3.10(4H, m),  
3.20~3.25(2H, m), 3.60~3.70(2H, m), 3.79(3H, s), 3.93(3H, s),  
4.08(3H, s), 6.89(1H, s), 7.50(1H, s), 7.91(1H, s), 8.69(1H, t),  
10.55(2H, brs), 11.32(1H, s)

#### 実施例 7 9

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) 'アミノ'] - 4 - [ (2 -  
ジ - n - ブチルアミノエチル) アミノカルボニル ] - 1, 3 - チアゾール・2 塩  
酸塩

MS(FAB,  $m/z$ ) : 493( $\text{MH}^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3400, 1655, 1615, 1578, 1561

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 0.93~0.99(6H, m), 1.33~1.47(4H, m),  
1.77~1.88(4H, m), 3.11~3.15(4H, m), 3.39~3.41(2H, m), 3.92(3H, s),  
3.98(2H, brs), 3.99(3H, s), 4.21(3H, s), 6.58(1H, s), 7.71(1H, s),  
8.06(1H, s), 8.93(1H, brs), 11.61(2H, brs), 11.76(1H, brs)

#### 実施例 8 0

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 -  
ジイソブチルアミノエチル) アミノカルボニル ] - 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

MS(FAB,  $m/z$ ) : 493( $\text{MH}^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3650, 1559, 1541, 1509

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$  : 0.99~1.05(12H, m), 2.09~2.19(2H, m),  
3.01~3.05(4H, m), 3.31(2H, brs), 3.69~3.71(2H, m), 3.79(3H, s),  
3.93(3H, s), 4.07(3H, s), 6.89(1H, s), 7.50(1H, s), 7.94(1H, s),  
8.78(1H, s), 9.55(1H, s), 11.31(1H, s)

#### 実施例 8 1

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 -  
ジシクロヘキシルアミノエチル) アミノカルボニル ] - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB,  $m/z$ ) : 545( $\text{MH}^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3400, 1657, 1611, 1543, 1518

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05~1.80(20H, m), 2.57(2H, brs),  
 2.77~2.82(2H, m), 3.36~3.43(2H, m), 3.93(3H, s), 3.99(3H, s),  
 4.10(3H, s), 6.59(1H, s), 7.73(1H, s), 7.73~7.77(1H, m), 7.79(1H, s),  
 11.06(1H, brs)

#### 実施例 8 2

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 -  
 (N - エチル - N - メチルアミノ) エチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チア  
 ザール

MS(EI, m/z) : 422( $\text{M}^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3318, 1650, 1609

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.11(3H, t), 2.30(3H, s), 2.52(2H, q), 2.61(2H, t),  
 3.54(2H, q), 3.93(3H, s), 3.99(3H, s), 4.13(3H, s), 6.59(1H, s),  
 7.56(1H, brt), 7.75(1H, s), 7.78(1H, s), 11.05(1H, brs)

#### 実施例 8 3

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [2 -  
 (N - イソプロピル - N - n - プロピルアミノ) エチル] アミノカルボニル] -  
 1, 3 - チアザール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.96(3H, t), 1.02~1.10(6H, m), 1.43~1.60(2H, m),  
 1.58~1.79(4H, m), 2.38~2.53(2H, m), 2.59~2.72(2H, m),  
 2.97~3.09(1H, m), 3.41~3.55(2H, m), 3.93(3H, s), 3.99(3H, s),  
 4.10(3H, s), 6.59(1H, s), 7.74(1H, s), 7.79(1H, s), 7.74~8.02(1H, m),  
 11.42(1H, s)

#### 実施例 8 4

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [2 -  
 (N - イソプロピル - N - n - ブチルアミノ) エチル] アミノカルボニル] - 1,  
 3 - チアザール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.91(3H, t), 1.05(6H, d), 1.33~1.47(4H, m),  
 1.83~2.02(2H, m), 2.45~2.51(2H, m), 2.63~2.68(2H, m),  
 3.01~3.06(1H, m), 3.44~3.49(2H, m), 3.93(3H, s), 3.99(3H, s),

4.16(3H, s), 6.59(1H, s), 7.74(1H, s), 7.79(1H, s), 7.72~7.79(1H, m),  
9.86~9.98(2H, m), 11.07(1H, s).

#### 実施例 8 5

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-5-クロロ-1, 3-チアゾール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.30~1.37(12H, m), 3.10~3.28(2H, m),  
3.53~3.89(4H, m), 3.78(3H, s), 3.93(3H, s), 4.07(3H, s), 6.88(1H, s),  
7.46(1H, s), 8.67~8.80(1H, m), 9.76~9.94(2H, m), 11.42(1H, s)

#### 実施例 8 6

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-5-メチル-1, 3-チアゾール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.29~1.36(12H, m), 2.68(3H, s),  
3.16~3.24(2H, m), 3.52~3.61(4H, m), 3.78(3H, s), 3.92(3H, s),  
4.08(3H, s), 6.88(1H, s), 7.50(1H, s), 8.54~8.63(1H, m),  
9.58~9.70(2H, m), 11.16(1H, s)

#### 実施例 8 7

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[[2-(N-メトキシ-N-メチルアミノ)エチル]アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール

MS(FAB, m/z) : 425(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1657, 1608, 1537, 1263, 1024

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 2.65(3H, s), 2.87(2H, t), 3.60(3H, s), 3.65(2H, q),  
3.93(3H, s), 4.00(3H, s), 4.12(3H, s), 6.59(1H, s), 7.59(1H, t),  
7.76(1H, s), 7.78(1H, s), 11.03(1H, s)

#### 実施例 8 8

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[[2-(N-2-メトキシエチル-N-イソプロピルアミノ)エチル]アミノカルボニル]

ル] - 1, 3-チアゾール・2 塩酸塩

MS(FAB, m/z) : 481(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1655, 1610, 1549, 1271, 1228, 1016

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.28(6H, d), 3.22~3.35(4H, m), 3.29(3H, s),  
3.67~3.74(5H, m), 3.78(3H, s), 3.93(3H, s), 4.08(3H, s), 6.89(1H, s),  
7.50(1H, s), 7.92(1H, s), 8.72(1H, t), 9.96(2H, brs), 11.32(1H, s)

#### 実施例 89

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[[2-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ]エチル]アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール・2 マレイン酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3322, 1655

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.40(3H, s), 2.76(6H, s), 2.83~2.95(2H, m),  
3.15~3.20(2H, m), 3.43~3.46(4H, m), 3.50(4H, brs), 3.78(3H, s),  
3.93(3H, s), 4.07(3H, s), 6.12(4H, s), 6.89(1H, s), 7.50(1H, s),  
7.84(1H, s), 8.29(1H, t), 11.26(1H, s)

#### 実施例 90

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[[2-[N-(3, 4-ジメトキシベンジル)-N-イソプロピルアミノ]エチル]アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3339, 1671, 1658, 1611

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.08(6H, d), 2.69(2H, t), 2.95~3.05(1H, m),  
3.44(2H, q), 3.59(2H, s), 3.79(3H, s), 3.81(3H, s), 3.93(3H, s),  
3.99(3H, s), 4.02(3H, s), 6.57(1H, s), 6.78(1H, d), 6.92(1H, dd),  
6.98(1H, d), 7.74(1H, s), 7.74~7.79(1H, m), 7.79(1H, s), 11.09(1H, s)

#### 実施例 91

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[[2-[N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]-N-イソプロピルアミノ]エチル]アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール・塩酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3450, 1675, 1600, 1609

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.32(6H, t), 3.07(2H, t), 3.11~3.40(4H, m),  
3.70~3.80(4H, m), 3.71(3H, s), 3.75(3H, s), 3.79(3H, s), 3.93(3H, s),  
4.08(3H, s), 6.79~6.93(3H, m), 7.51(1H, s), 7.91(1H, s), 8.77(1H, t),  
10.52(1H, brs), 11.34(1H, s)

#### 実施例 9 2

2 - [N - (2 - エトキシ - 4, 5 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
[ (2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3314, 1661, 1611, 1545, 1514

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 1.69(3H, t), 2.29(6H, s), 2.53(2H, t), 3.51(2H, q),  
3.93(3H, s), 3.97(3H, s), 4.34(2H, q), 6.58(1H, s), 7.70(1H, brs),  
7.74(1H, s), 7.77(1H, s), 11.37(1H, s)

#### 実施例 9 3

2 - [N - (4, 5 - ジメトキシ - 2 - イソプロピルベンゾイル) アミノ] -  
4 - [ (2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3308, 1673, 1661, 1613

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 1.56(6H, d), 2.30(6H, s), 2.53(2H, t), 3.52(2H, q),  
3.93(3H, s), 3.96(3H, s), 4.75~4.85(1H, m), 6.59(1H, s), 7.71(1H, brs),  
7.74(1H, s), 7.75(1H, s), 11.54(1H, s)

#### 実施例 9 4

2 - [N - (4, 5 - ジエトキシ - 2 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
[ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール  
・ フマル酸塩

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3300, 2980, 2960, 2600, 2500, 1670, 1650, 1600

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.11(12H, d), 1.31(3H, t), 1.38(3H, t),  
2.75~2.85(2H, m), 3.18~3.35(2H, m), 3.35~3.45(2H, m), 3.80(2H, brs),  
4.02(2H, q), 4.04(3H, s), 4.20(2H, q), 6.59(2H, s), 6.85(1H, s),  
7.49(1H, s), 7.83(1H, s), 8.37(1H, brs), 11.29(1H, s)

#### 実施例 9 5

2 - [N - (2 - ベンジルオキシ - 4, 5 - ジメトキシベンゾイル) アミノ]

— 4 — [ ( 2 - ジメチルアミノエチル ) アミノカルボニル ] - 1 , 3 - チアゾール

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3318, 1671, 1647, 1607

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 2.32(6H, s), 2.54(2H, t), 3.55(2H, q), 3.93(3H, s),  
3.94(3H, s), 5.33(2H, s), 6.65(1H, s), 7.25(1H, brs), 7.42~7.57(5H, m),  
7.72(1H, s), 7.78(1H, s), 11.19(1H, s)

#### 実施例 9 6

2 - [ N - ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 5 - ジメトキシベンゾイル ) アミノ ] - 4  
- [ ( 2 - イソプロピルアミノエチル ) アミノカルボニル ] - 1 , 3 - チアゾール・2 塩酸塩

MS(FAB,  $m/z$ ) : 409( $\text{MH}^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 2976, 1647, 1560, 1269, 1213

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  : 1.23(6H, d), 3.07(2H, brs), 3.33(1H, dt),  
3.55~3.62(2H, m), 3.77(3H, s), 3.81(3H, s), 6.89(1H, s), 7.50(1H, s),  
7.90(1H, s), 8.64~8.70(3H, m), 11.80(1H, s), 12.02(2H, brs)

#### 実施例 9 7

2 - [ N - ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 5 - ジメトキシベンゾイル ) アミノ ] - 4  
- [ [ 2 - ( N - メチル - N - イソプロピルアミノ ) エチル ] アミノカルボニル ]  
- 1 , 3 - チアゾール・2 塩酸塩

MS(FAB,  $m/z$ ) : 423( $\text{MH}^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3010, 1662, 1551, 1292, 1213

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  : 1.24(6H, dd), 2.72(3H, d), 3.07~3.14(1H, m),  
3.26~3.33(1H, m), 3.58~3.65(3H, m), 3.77(3H, s), 3.81(3H, s),  
6.88(1H, s), 7.50(1H, s), 7.90(1H, s), 8.71(1H, t), 9.80(1H, brs),  
11.79(1H, s), 12.02(2H, brs)

#### 実施例 9 8

2 - [ N - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジメトキシベンゾイル ) アミノ ] - 4  
- [ [ 2 - ( N - エチル - N - イソプロピルアミノ ) エチル ] アミノカルボニル ]  
- 1 , 3 - チアゾール・2 塩酸塩

MS(FAB, m/z) : 437(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3010, 1660, 1551, 1520, 1292, 1161

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.24~1.31(9H, m), 3.10~3.35(4H, m),

3.59~3.67(3H, m), 3.77(3H, s), 3.82(3H, s), 6.84(1H, s), 7.50(1H, s),

7.90(1H, s), 8.72(1H, t), 9.56(1H, brs), 11.78(1H, s), 12.00(2H, brs)

#### 実施例 9 9

2 - [N - (2 - ヒドロキシ - 4, 5 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4  
- [ [2 - (N - イソプロピル - N - n - プロピルアミノ) エチル] アミノカル  
ボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

MS(FAB, m/z) : 451(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2980, 1672, 1641, 1600, 1265, 1213

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.93(3H, t), 1.27(6H, d), 1.75(2H, dt),

2.98~3.16(3H, m), 3.23~3.30(1H, m), 3.62~3.66(3H, m), 3.77(3H, s),

3.81(3H, s), 6.91(1H, s), 7.49(1H, s), 7.90(1H, s), 8.76(1H, t),

9.85(1H, brs), 11.79(1H, s), 12.02(2H, brs)

#### 実施例 1 0 0

2 - [N - (4 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4  
- [ (2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・  
マレイン酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3386, 3291, 1647, 1607, 1527

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.83(6H, s), 3.24~3.33(4H, m), 3.50~3.61(2H, m),

3.80(3H, s), 3.97(3H, s), 6.01(2H, s), 6.74(1H, s), 7.53(1H, s),

7.87(1H, s), 8.50~8.70(1H, m), 10.30(1H, s), 11.16(1H, s)

#### 実施例 1 0 1

2 - [N - (4 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4  
- [ (2 - イソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール  
・ 塩酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3308, 1674

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.24(6H, d), 3.00~3.13(2H, m), 3.26~3.38(1H, m),

3.56~3.66(2H, m), 3.80(3H, s), 3.90~4.10(1H, m), 3.98(3H, s),  
6.78(1H, s), 7.52(1H, s), 7.89(1H, s), 8.59(1H, t), 8.70~8.95(2H, br),  
11.22(1H, s)

## 実施例 102

2 - [N - (4 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4  
- [ [ 2 - (N - メチル - N - イソプロピルアミノ) エチル] アミノカルボニル]  
- 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3200, 1684

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.25(6H, dd), 2.71(3H, d), 3.01~3.16(1H, m),  
3.22~3.36(1H, m), 3.51~3.78(3H, m), 3.80(3H, s), 3.98(3H, s),  
3.80~4.00(1H, m), 6.78(1H, s), 7.52(1H, s), 7.89(1H, s), 8.66(1H, t),  
10.20~10.30(1H, br), 11.22(1H, s)

## 実施例 103

2 - [N - (4 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4  
- [ [ 2 - (N - エチル - N - イソプロピルアミノ) エチル] アミノカルボニル]  
- 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3200, 1675

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.22~1.31(9H, m), 3.10~3.30(4H, m),  
3.60~3.75(3H, m), 3.80(3H, s), 3.98(3H, s), 6.74(1H, s), 7.52(1H, s),  
7.89(1H, s), 8.60~8.70(1H, m), 9.30~9.40(1H, br), 10.30(1H, s),  
11.18(1H, s)

## 実施例 104

2 - [N - (4 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4  
- [ ( 2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾ  
ール・マレイン酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3570, 3200, 1655, 1603, 1561

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.29(12H, d), 3.10~3.75(8H, m), 3.80(3H, s),  
3.97(3H, s), 6.03(2H, s), 6.74(1H, s), 7.52(1H, s), 7.89(1H, s),  
8.56(1H, brs), 10.32(1H, s), 11.17(1H, s)



## 実施例 105

2- [N- (4-ヒドロキシ-2, 5-ジメトキシベンゾイル) アミノ] -4-  
- [ [2- (N-イソプロピル-N-n-プロピルアミノ) エチル] アミノカル  
ボニル] -1, 3-チアゾール・2 塩酸塩

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3200, 1686, 1665, 1617, 1553

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$ : 0.93(3H, t), 1.27(3H, d), 1.28(3H, d),

1.73~1.82(2H, m), 3.00~3.17(4H, m), 3.20~3.35(1H, m),

3.57~3.78(2H, m), 3.80(3H, s), 3.98(3H, s), 6.00~6.30(2H, br),

6.79(1H, s), 7.52(1H, s), 7.89(1H, s), 8.70(1H, t), 10.20(1H, brs),

11.22(1H, s)

## 実施例 106

2- [N- (5-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシベンゾイル) アミノ] -4-  
- [ (2-ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] -1, 3-チアゾ  
ール・マレイン酸塩

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3650, 3200, 1663, 1541

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$ : 1.30(12H, d), 3.19(2H, brs), 3.33(2H, brs),

3.56(2H, brs), 3.68(2H, brs), 3.92(3H, s), 4.04(3H, s), 6.02(2H, s),

6.84(1H, s), 7.42(1H, s), 7.88(1H, s), 8.55(1H, brs), 9.15(1H, s),

11.22(1H, s)

## 実施例 107

2- [N- (4, 5-ジヒドロキシ-2-メトキシベンゾイル) アミノ] -4-  
- [ (2-ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] -1, 3-チアゾ  
ール・塩酸塩

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1655, 1607

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$ : 1.31(6H, d), 1.34(6H, d), 3.15~3.18(2H, m),

3.60~3.75(4H, m), 3.96(3H, s), 6.69(1H, s), 7.44(1H, s), 7.85(1H, d),

8.66(1H, t), 9.20(1H, s), 9.70(1H, brs), 10.10(1H, s), 11.18(1H, s)

## 実施例 108

2- [N- (2, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシベンゾイル) アミノ] -4-

－ [(2-ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] － 1, 3-チアゾール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.46(12H, d), 1.84~1.89(2H, m), 3.21~3.27(2H, m),  
3.65~3.78(2H, m), 3.92~3.98(2H, m), 3.94(3H, s), 6.58(1H, s),  
7.54(1H, s), 7.80(1H, s), 8.97~9.05(1H, m), 10.79~10.92(2H, m),  
11.45(1H, s)

#### 実施例 109

2- [N-(2-アセチルオキシ-4, 5-ジメトキシベンゾイル) アミノ] － 4- [(2-ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] － 1, 3-チアゾール・塩酸塩

実施例 38 で得た 2- [N-(4, 5-ジメトキシ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ] － 4- [(2-ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] － 1, 3-チアゾール・塩酸塩 3.7 g を無水酢酸 10.5 ml に懸濁し、90℃で3時間攪拌した。反応液を放冷し、トルエン 100 ml を加え析出した結晶を濾取した後、乾燥して標記化合物 3.33 g を得た。収率 91%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.31(6H, d), 1.35(6H, d), 3.19(2H, brs),  
3.59~3.69(4H, m), 3.83(3H, s), 3.87(3H, s), 6.91(1H, s), 7.42(1H, s),  
7.91(1H, s), 8.44(1H, t), 10.07(1H, brs), 12.49(1H, s)

#### 実施例 110

2- [N-(2-クロロ-4, 5-ジメトキシベンゾイル) アミノ] － 4- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] － 1, 3-チアゾール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 2.27(6H, s), 2.52~2.57(2H, m), 3.51~3.55(2H, m),  
3.94(3H, s), 3.96(3H, s), 6.93(1H, s), 7.53(1H, s), 7.55(1H, s),  
7.79(1H, s), 10.50(3H, brs)

#### 実施例 111

2- [N-(2-クロロ-4, 5-ジメトキシベンゾイル) アミノ] － 4- [(2-ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] － 1, 3-チアゾール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.44~1.53(12H, m), 3.39~3.50(2H, m),  
 3.48~3.82(4H, m), 3.71~3.93(2H, m), 3.95(3H, s), 4.02(3H, s),  
 6.90~7.02(1H, m), 6.96(1H, s), 7.57(1H, s), 8.38(1H, s),  
 9.60~9.75(1H, m), 10.10 ~10.37(1H, m), 13.46~13.68(1H, m)

#### 実施例 1 1 2

2 - [N - (2 - ブロモ - 4, 5 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
 [ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$  : 3250, 1690, 1597, 1559

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.31(6H, d), 1.35(6H, d), 3.17(2H, brs),  
 3.50~3.70(4H, m), 3.81(3H, s), 3.85(3H, s), 7.24(1H, s), 7.26(1H, s),  
 7.95(1H, s), 8.44(1H, t), 10.19(2H, brs), 12.72(1H, brs)

#### 実施例 1 1 3

2 - [N - (4, 5 - ジメトキシ - 2 - ニトロベンゾイル) アミノ] - 4 -  
 [ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

$\text{MS(FAB, m/z)}$  : 480( $\text{MH}^+$ )

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$  : 1549, 1523, 1294, 1059

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.98(12H, d), 2.62(2H, t), 2.99(2H, dt),  
 3.29(2H, q), 3.97(3H, s), 4.02(3H, s), 6.99(1H, s), 7.36(1H, brs),  
 7.63(1H, s), 7.74(1H, s)

#### 実施例 1 1 4

2 - [N - (2 - アミノ - 4, 5 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
 [ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.30~1.37(12H, m), 3.18(2H, brs),  
 3.60~3.69(4H, m), 3.80(3H, s), 3.81(3H, s), 4.25~5.75(4H, m),  
 6.82(1H, s), 7.52(1H, s), 7.93(1H, s), 8.50(1H, t), 10.15(1H, s)

#### 実施例 1 1 5

2- [N- (4, 5-ジメトキシ-2-フルオロベンゾイル) アミノ] -4-  
[ (2-ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] -1, 3-チアゾ  
ール・マレイン酸塩

MS(FAB,  $m/z$ ) : 453( $MH^+$ )

IR(KBr) $cm^{-1}$  : 1662, 1545, 1354, 1273

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.29(12H, d), 3.19(2H, brs), 3.55(2H, brs),  
3.67(2H, brs), 3.82(3H, s), 3.86(3H, s), 6.02(2H, s), 7.07(1H, d),  
7.31(1H, d), 7.92(1H, s), 8.39(1H, brs), 8.56(2H, brs), 12.11(1H, s)

#### 実施例 116

2- [N- (4-アミノ-2, 5-ジメトキシベンゾイル) アミノ] -4-  
[ (2-ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] -1, 3-チアゾ  
ール・フマル酸塩

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.07~1.12(12H, m), 2.72~2.76(2H, m),  
3.17~3.22(2H, m), 3.31~3.42(2H, m), 3.80(3H, s), 3.95(2H, s),  
4.01(3H, s), 5.95(1H, s), 6.59(2H, s), 6.78(1H, s), 7.39(1H, d),  
7.77(1H, d), 8.31~8.33(1H, m), 8.81(1H, s), 11.14(1H, s)

#### 実施例 117

2- [N- (2, 5-ジメトキシ-4-ホルミルアミノベンゾイル) アミノ]  
-4- [ (2-ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] -1, 3-チ  
アゾール

$^1H$ -NMR(CDCl $_3$ )  $\delta$  : 1.08(12H, d), 1.61(1H, s), 2.67~2.72(2H, m),  
3.05~3.12(2H, m), 3.40~3.43(2H, m), 3.95(3H, s), 4.10(3H, s),  
7.75(1H, s), 7.82(1H, s), 8.08(1H, s), 8.38(1H, s), 8.55(1H, s),  
11.18(1H, s)

#### 実施例 118

2- [N- (4-アセチルアミノ-2, 5-ジメトキシベンゾイル) アミノ]  
-4- [ (2-ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] -1, 3-チ  
アゾール・塩酸塩

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.33~1.37(12H, m), 2.18(3H, s), 3.15~3.17(2H, m),

3.56~3.70(4H, m), 3.89(3H, s), 3.98(3H, s), 4.90~5.20(2H, m),  
 7.55(1H, s), 7.91(1H, s), 8.22(1H, s), 8.65~8.73(1H, m), 9.50(1H, s),  
 10.03(1H, s), 11.42(1H, s)

#### 実施例 1 1 9

2 - [N - (2, 5 - ジメトキシ - 4 - ニトロベンゾイル) アミノ] - 4 -  
 [ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.42~1.54(12H, m), 1.57(2H, s), 3.20~3.22(2H, m),  
 3.61~3.64(2H, m), 3.92~4.01(2H, m), 4.01(3H, s), 4.23(3H, s),  
 7.55(1H, s), 7.86(1H, s), 8.06(1H, s), 9.10~9.20(1H, m),  
 11.20~11.30(1H, m), 11.46(1H, s)

#### 実施例 1 2 0

2 - [N - (4 - ブロモ - 2, 5 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
 [ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.43(6H, d), 1.53(6H, d), 3.15~3.30(2H, m),  
 3.50~3.65(2H, m), 3.90~4.05(2H, m), 3.94(3H, s), 4.17(3H, s),  
 7.29(1H, s), 7.81(1H, s), 7.82(1H, s), 9.07(1H, brs), 11.25(1H, brs),  
 11.40(1H, s)

#### 実施例 1 2 1

2 - [N - (4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンゾイル) アミノ]  
 - 4 - [ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + 5\% - \text{CD}_3\text{OD}) \delta$  : 1.40~1.50(12H, m), 3.28(2H, t),  
 3.37~3.75(2H, m), 3.88(2H, t), 3.95(3H, s), 7.37(1H, s), 7.66(1H, s),  
 7.84(1H, s)

#### 実施例 1 2 2

2 - [N - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
 [ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

## ル・塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.43(6H, d), 1.52(6H, d), 3.20(2H, brs),  
 3.57~3.64(2H, m), 3.90~4.00(2H, m), 4.21(3H, s), 7.17(1H, s),  
 7.82(1H, s), 8.35(1H, s), 9.10(1H, brs), 11.21(1H, s)

## 実施例 1 2 3

2 - [N - (4, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
 - [ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾ  
 ール・塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.45(6H, d), 1.53(6H, d), 3.32(2H, brs), 3.66(2H, brs),  
 3.96(2H, brs), 7.30(1H, s), 7.82(1H, s), 8.22(1H, s), 8.97(1H, brs),  
 10.49(1H, brs)

## 実施例 1 2 4

2 - [N - (4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシベンゾイル) アミノ] -  
 4 - [ (2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール  
 ・マレイン酸塩

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$  : 3400, 3350, 3220, 1655, 1601

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{測定検体はfreebase体}) \delta$  : 2.30(6H, s), 2.53(2H, t),  
 3.53(2H, q), 4.07(3H, s), 4.59(2H, brs), 6.35(1H, s), 7.73(1H, s),  
 7.45(1H, brs), 8.19(1H, s), 10.79(1H, s)

## 実施例 1 2 5

2 - [N - (4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシベンゾイル) アミノ] -  
 4 - [ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チア  
 ザール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.32~1.37(12H, m), 3.10~3.25(2H, m),  
 3.60~3.75(4H, m), 3.98(3H, s), 4.77(3H, brs), 6.61(1H, s), 7.80(1H, s),  
 7.84(1H, s), 8.70(1H, t), 10.20(1H, s), 11.03(1H, s)

## 実施例 1 2 6

2 - [N - (4 - アセチルアミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシベンゾイル) ア  
 ミノ] - 4 - [ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3

ーチアゾール・塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.32(6H, d), 1.35(6H, d), 2.19(3H, s), 3.17(2H, brs),  
3.29(2H, brs), 3.50~3.75(2H, m), 3.96(3H, s), 7.84(1H, s), 7.91(1H, s),  
7.92(1H, s), 8.61(1H, brs), 9.65(1H, s), 10.01(1H, brs), 11.62(1H, s)

実施例 1 2 7

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-  
[(2-チアゾリジニデン)イミノ]エチル)アミノカルボニル]-1, 3-チ  
アゾール

MS(FAB,  $m/z$ ) : 466( $\text{MH}^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3432, 3289, 1669, 1609, 1545, 1516

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 3.34~3.39(2H, m), 3.57~3.61(2H, m),  
3.64~3.76(2H, m), 3.89(3H, s), 3.92~4.07(5H, m), 4.15(3H, s),  
6.60(1H, s), 7.76~7.81(3H, m)

実施例 1 2 8

2-[N-(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-4-[[2-  
(1-イミダゾリル)エチル]アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール

MS(FAB,  $m/z$ ) : 432( $\text{MH}^+$ )

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3537, 3424, 3308, 1653, 1611, 1541, 1518

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 3.73~3.79(2H, m), 3.92(3H, s), 3.99(3H, s),  
4.13(3H, s), 4.21~4.25(2H, m), 6.59(1H, s), 6.98~6.99(1H, m),  
7.31(1H, brs), 7.53(1H, s), 7.77~7.79(2H, m), 11.01(1H, s)

実施例 1 2 9

2-[N-(4-アミノ-2-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾイル)アミノ]  
-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チ  
アゾール

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.91~1.30(2H, m), 2.48~2.51(2H, m),  
2.55~2.82(2H, m), 2.98~3.38(4H, m), 3.76(3H, s), 5.74(1H, s),  
6.57(1H, s), 7.33(1H, s), 7.66~7.69(1H, m), 8.03~8.50(1H, m),  
8.58~8.61(1H, m)

## 実施例 1 3 0

2 - [N - (4 - ホルミルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.25~1.36(12H, m), 3.09~3.22(2H, m),  
3.41~3.56(2H, m), 3.56(1H, s), 3.51~3.77(2H, m), 3.88(3H, s),  
7.57(1H, s), 7.89(1H, s), 8.22(1H, s), 8.38(1H, s), 8.60~8.72(1H, m),  
9.37~9.51(1H, m), 10.02(1H, s)

## 実施例 1 3 1

2 - [N - (2 - メトキシ - 4 - メチル - 5 - ニトロベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.30~1.36(12H, m), 2.67(2H, s), 3.17(2H, s),  
3.57(3H, s), 3.55~3.71(2H, m), 4.05(3H, s), 7.37(1H, s), 7.94(1H, s),  
8.42(1H, s), 8.50~8.61(1H, m), 9.76~9.89(1H, m), 12.03(1H, s)

## 実施例 1 3 2

2 - [N - (2, 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.30~1.36(12H, m), 3.14 ~ 3.22(2H, m),  
3.40~3.71(4H, m), 4.09(3H, s), 4.13(3H, s), 7.00(1H, s), 7.92(1H, s),  
8.42(1H, s), 8.55~8.64(1H, m), 9.79~9.88(1H, m), 11.76(1H, s)

## 実施例 1 3 3

2 - [N - (5 - アミノ - 2, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.30~1.36(12H, m), 3.16(2H, s), 3.29~3.42(4H, m),  
3.52~3.73(2H, m), 4.05(3H, s), 4.11(3H, s), 7.01(1H, s), 7.91(1H, s),  
7.97(1H, s), 8.62~8.71(1H, m), 9.77~9.89(2H, m), 11.43(1H, s)



## 実施例 1 3 4

2 - [N - (5 - ホルミルアミノ - 2, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ]  
 - 4 - [(2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チ  
 アゾール・塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.30~1.36(12H, m), 3.10~3.23(2H, m),  
 3.54~3.75(4H, m), 4.01(3H, s), 4.08(3H, s), 6.92(1H, s), 7.89(1H, s),  
 8.28(1H, s), 8.64~8.68(1H, m), 8.72(1H, s), 9.70(1H, s),  
 9.69~9.80(1H, m), 11.35(1H, s)

## 実施例 1 3 5

2 - [N - (5 - アセチルアミノ - 2, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ]  
 - 4 - [(2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チ  
 アゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.02~1.14(12H, m), 2.19(3H, s), 2.62~2.78(2H, m),  
 3.01~3.18(2H, m), 3.37~3.49(2H, m), 3.98(3H, s), 4.09(3H, s),  
 6.54(1H, s), 7.40(1H, s), 7.61~7.72(2H, m), 9.04(1H, s), 10.89(1H, s)

## 実施例 1 3 6

2 - [N - (4 - メトキシ - 3 - ニトロベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 -  
 ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸  
 塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.30~1.36(12H, m), 3.19(2H, brs), 3.54(1H, d),  
 3.60~3.70(4H, m), 4.04(3H, s), 4.30(1H, brs), 7.92(1H, s),  
 8.33~8.37(1H, m), 8.47(1H, brs), 8.67~8.71(1H, m), 9.91(1H, brs)

## 実施例 1 3 7

2 - [N - (3 - アミノ - 4 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 -  
 ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩  
 酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.30~1.36(12H, m), 3.19(2H, brs),  
 3.60~3.75(4H, m), 3.94(3H, s), 4.70(3H, brs), 7.17(1H, d), 7.76(1H, s),  
 7.86(1H, d), 7.91(1H, s), 8.41(1H, t), 9.94(1H, brs), 12.60(1H, s)

## 実施例 1 3 8

2 - [N - (3 - ホルミルアミノ - 4 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
[ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 0.98~1.05(12H, m), 2.49~2.51(2H, m), 2.99(2H, brs),  
3.20~3.40(2H, m), 3.95(3H, s), 7.21(1H, d), 7.75(1H, s), 7.78(1H, s),  
7.91(1H, dd), 8.35(1H, d), 8.85(1H, d), 9.81(1H, s), 12.52(1H, brs)

## 実施例 1 3 9

2 - [N - (3 - アセチルアミノ - 4 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
[ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.30~1.36(12H, m), 2.12(3H, s), 3.17(2H, brs),  
3.60~3.75(4H, m), 3.93(3H, s), 7.21(1H, d), 7.89~7.93(1H, m),  
7.90(1H, s), 8.41(1H, t), 8.66(1H, s), 9.31(1H, s), 9.74(1H, brs),  
12.60(1H, s)

## 実施例 1 4 0

2 - [N - (3 - メトキシ - 4 - ニトロベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 -  
ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸  
塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.32(12H, brs), 3.19(2H, brs), 3.64(4H, brs),  
4.04(3H, s), 7.72(1H, d), 7.98~8.05(2H, m), 8.40(1H, s), 9.70(1H, brs),  
13.15(2H, brs)

## 実施例 1 4 1

2 - [N - (4 - アミノ - 3 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 -  
ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩  
酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.30~1.37(12H, m), 3.17(2H, brs), 3.60 ~ 3.90(4H, m),  
3.90(3H, s), 5.63(3H, brs), 6.91(1H, d), 7.61(1H, d), 7.67(1H, s),  
7.89(1H, s), 8.44(1H, brs), 10.15(1H, brs), 12.40(1H, brs)

## 実施例 1 4 2

2 - [N - (4 - ホルミルアミノ - 3 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
[ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール  
・ フマル酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.01~1.08(12H, m), 2.61(2H, t), 3.00~3.20(2H, m),  
3.29(2H, q), 3.40(2H, brs), 3.97(3H, s), 6.58(1H, s), 7.74(1H, d),  
7.80(1H, d), 7.82(1H, s), 7.95(1H, t), 8.37(1H, d), 8.38(1H, s),  
9.98(1H, s)

## 実施例 1 4 3

2 - [N - (4 - アセチルアミノ - 3 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
[ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール  
・ 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.30~1.37(12H, m), 2.15(3H, s), 3.19(2H, brs),  
3.47(1H, brs), 3.55~3.70(4H, m), 3.96(3H, s), 7.58(1H, d), 7.69(1H, d),  
7.86(1H, s), 8.24(1H, d), 8.43(1H, t), 9.37(1H, s), 9.96(1H, brs)

## 実施例 1 4 4

2 - [N - (4 - アミノ - 2 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 -  
ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.07(12H, d), 2.67~2.71(2H, m),  
3.03~3.13(2H, m), 3.37~3.44(2H, m), 4.04(3H, s), 4.21(2H, s),  
6.24~6.26(1H, m), 6.38~6.42(1H, m), 7.67~7.76(1H, m), 7.69(1H, s),  
8.07~8.11(1H, m), 10.90(1H, s)

## 実施例 1 4 5

2 - [N - (4 - ホルミルアミノ - 2 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
[ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール  
・

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.08(12H, d), 2.68~2.73(2H, m),  
3.03~3.14(2H, m), 3.36~3.45(2H, m), 4.13(3H, s), 6.86~6.90(1H, m),  
7.69~7.74(3H, m), 8.01(1H, s), 8.24~8.29(1H, m), 8.48(1H, s),

11.02(1H, s)

実施例 1 4 6

2 - [N - (4 - アセチルアミノ - 2 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 -  
[ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.24~1.46(12H, m), 2.11(3H, s), 3.17(2H, s),  
3.57~4.03(6H, m), 3.99(3H, s), 7.29~7.33(1H, m), 7.68(1H, s),  
7.87~7.90(2H, m), 8.60~8.65(1H, m), 9.67(2H, s), 10.45(1H, s),  
11.36(1H, s)

実施例 1 4 7

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [1 - (4 - ジ  
メチルアミノ) ピペリジニル] カルボニル - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB, m/z) : 419(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1655, 1601, 1549, 1516, 1269

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.41~1.56(2H, m), 1.75~1.95(2H, m), 2.30(6H, s),  
2.38~2.47(1H, m), 2.60~3.15(2H, m), 3.96(3H, s), 3.97(3H, s),  
4.25~4.70(2H, m), 6.96(1H, d), 7.43(1H, s), 7.48~7.56(2H, m),  
9.60(1H, brs)

実施例 1 4 8

2 - [N - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [1 - (4 - メ  
チルピペラジニル)] カルボニル - 1, 3 - チアゾール

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3084, 1655, 1601, 1547

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 2.30(3H, s), 2.40(4H, brs), 3.74(4H, brs),  
3.95(3H, s), 3.96(3H, s), 6.94(1H, d), 7.47(1H, s), 7.51(1H, dd),  
7.56(1H, d), 10.00(1H, brs)

実施例 1 4 9

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [ (2  
- ジメチルアミノ - 1 - メチル) エチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾ  
ール・マレイン酸塩

MS(EI, m/z) : 422(M<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3289, 1711, 1665, 1610

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.22(3H, d), 2.81(6H, s), 3.08~3.40(2H, m),

3.79(3H, s), 3.93(3H, s), 4.08(3H, s), 4.44~4.48(1H, m), 6.01(2H, s),

6.88(1H, s), 7.51(1H, s), 7.89(1H, s), 8.33(1H, d), 8.70~9.50(1H, br),

11.24(1H, s)

#### 実施例 1 5 0

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (4 - ジメチルアミノフェニル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB, m/z) : 456(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3335, 1659, 1640, 1609, 1516

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.95(6H, s), 3.93(3H, s), 4.00(3H, s), 4.17(3H, s),

6.61(1H, s), 6.76(2H, d), 7.58(2H, d), 7.83(1H, s), 7.84(1H, s),

8.87(1H, brs), 11.06(1H, brs)

#### 実施例 1 5 1

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [4 - (1 - メチルピペリジニル) ] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

MS(FAB, m/z) : 435(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3519, 3357, 1655, 1611, 1538

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.61~1.75(2H, m), 2.03~2.24(5H, m), 2.34(3H, s),

2.87~2.92(2H, m), 3.93(3H, s), 3.99(3H, s), 4.15(3H, s), 6.60(1H, s),

7.08(1H, brd), 7.76(1H, s), 7.78(1H, s), 11.03(1H, brs)

#### 実施例 1 5 2

2 - [N - (2, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [ [ [2 - (1 - メチルピペリジニル) ] メチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

MS(FAB, m/z) : 449(MH<sup>+</sup>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3185, 1665, 1607, 1551

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.79~1.98(6H, m), 2.80~2.83(3H, m),

3.05~3.55(4H, m), 3.79(3H, s), 3.93(3H, s), 4.10(3H, d), 4.42(1H, brs),  
6.88(1H, s), 7.50(1H, d), 7.89(1H, d), 8.39(0.5H, d), 8.69(0.5H, d),  
10.98(0.5H, brs), 11.30(0.5H, brs), 11.38(2H, brs)

#### 実施例 1 5 3

2 - [N - (4, 5 - ジメトキシ - 2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4  
- [ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) オキシカルボニル] - 1, 3 - チアゾ  
ール・塩酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3185, 1665, 1607, 1551

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.23~1.42(12H, m), 3.28~3.48(2H, m),  
3.65~3.71(2H, m), 3.78(3H, s), 3.82(3H, s), 4.52~4.63(2H, m),  
6.70(1H, s), 7.60(1H, s), 8.18(1H, s), 9.84(1H, s), 11.91~11.98(1H, m),  
12.28(1H, s)

#### 実施例 1 5 4

2 - [N - (2 - メトキシ - 3, 4 - メチリデンジオキシベンゾイル) アミノ]  
- 4 - [ (2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チ  
アゾール・マレイン酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3250, 1653, 1541

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.30(12H, d), 3.10~3.25(2H, m), 3.50~3.72(4H, m),  
3.99(3H, s), 6.03(2H, s), 6.13(2H, s), 7.09(1H, s), 7.41(1H, s),  
7.89(1H, s), 8.52(1H, brs), 8.60(2H, brs), 11.34(1H, s)

#### 実施例 1 5 5

2 - [N - [2 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 4, 5 - ジメトキシ  
ベンゾイル] アミノ] - 4 - [ (2 - ジメチルアミノエチル) アミノカルボニル]  
- 1, 3 - チアゾール・3 塩酸塩

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3030, 1655, 1560, 1538

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.70~2.90(12H, m), 3.20~3.30(4H, m),  
3.60~3.75(4H, m), 3.78(3H, s), 3.91(3H, s), 6.10(3H, brs), 6.46(1H, s),  
7.53(1H, s), 7.93(1H, s), 8.32(1H, t), 10.40(1H, brs), 10.90(1H, brs)

#### 実施例 1 5 6

2 - [N - (3 - ニトロベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 - ジイソプロピル  
アミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.31(6H, d), 1.34(6H, d), 3.20(2H, brs),  
3.60~3.68(4H, m), 7.88(1H, dd), 7.99(1H, s), 8.48~8.52(2H, m),  
8.94(1H, dd), 9.63(1H, s), 13.21(1H, s)

#### 実施例 1 5 7

2 - [N - (3 - アミノベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 - ジイソプロピル  
アミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 0.98(12H, d), 2.51(2H, brs), 2.99(2H, brs),  
3.20~3.40(2H, m), 5.37(2H, s), 6.78~6.82(1H, m), 7.14~7.22(3H, m),  
7.78(1H, s), 7.82(1H, brs), 12.43(1H, s)

#### 実施例 1 5 8

2 - [N - (3 - ホルミルアミノベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 - ジイソ  
プロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 0.99(12H, d), 2.56(2H, brs), 3.00(2H, brs),  
3.15~3.35(2H, m), 7.50(1H, d), 7.70~7.91(4H, m), 8.25(1H, s),  
8.34(1H, s), 10.40(1H, brs), 12.70(1H, brs)

#### 実施例 1 5 9

2 - [N - (3 - アセチルアミノベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 - ジイソ  
プロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.30(6H, d), 1.33(6H, d), 2.09(3H, s),  
3.10~3.25(2H, m), 3.60~3.75(4H, m), 7.47(1H, dd), 7.73~7.80(2H, m),  
7.93(1H, s), 8.42(1H, t), 9.48(1H, brs), 10.22(1H, s), 12.71(1H, s)

#### 実施例 1 6 0

2 - [N - (4 - ニトロベンゾイル) アミノ] - 4 - [ (2 - ジイソプロピル  
アミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$  : 1.23~1.41(12H, m), 3.20(2H, s), 3.51~3.74(4H, m),  
8.00(1H, s), 8.26~8.51(5H, m), 9.53~9.76(1H, m), 13.17(1H, s)

#### 実施例 1 6 1

2-[N-(4-アミノベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール・2塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  : 1.25~1.47(12H, m), 2.89(2H, s), 3.42~3.75(4H, m),  
4.90~5.98(4H, m), 6.87~6.94(2H, m), 7.89(1H, s), 7.89~7.98(2H, m),  
8.41~8.63(1H, m), 10.13(2H, s), 12.43(1H, s)

#### 実施例 1 6 2

2-[N-(4-ホルミルアミノベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  : 0.99(6H, d), 1.01(6H, d), 2.15~2.30(2H, m),  
2.54(2H, brs), 2.99(2H, brs), 7.74(1H, d), 7.84(1H, brs), 7.89(2H, s),  
8.06~8.09(2H, m), 8.36(1H, d), 10.54(1H, s), 12.57(1H, brs)

#### 実施例 1 6 3

2-[N-(4-アセチルアミノベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  : 0.99(6H, d), 1.03(6H, d), 2.09(3H, s), 2.51(2H, brs),  
2.99(2H, brs), 3.15~3.30(2H, m), 7.73(1H, d), 7.79(2H, s), 7.84(1H, brs),  
8.03~8.07(2H, m), 10.28(1H, s), 12.53(1H, brs)

#### 実施例 1 6 4

2-[N-(5-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  : 1.08(6H, d), 1.10(6H, d), 2.50~2.54(2H, m),  
2.93~3.02(2H, m), 3.10~3.25(2H, m), 3.75(3H, s), 6.28(1H, s),  
7.37(1H, s), 7.98(1H, s), 8.04(1H, t), 8.09(1H, s), 8.17(1H, s),  
8.77(1H, s), 9.17(1H, s)

#### 実施例 1 6 5

2-[N-(5-アミノ-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール



$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  : 1.20(12H, d), 3.05~3.25(2H, m), 3.30~3.50(2H, m),  
3.61(2H, brs), 3.70(3H, s), 4.35(1H, brs), 6.66(1H, s), 7.29(1H, s),  
7.82(1H, s), 8.66(1H, t), 9.43(2H, brs), 11.75(1H, brs)

#### 実施例 166

2 - [N - (5 - アセチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  : 1.30(6H, d), 1.32(6H, d), 2.06(3H, s), 3.17(2H, brs),  
3.50~3.75(4H, m), 3.87(3H, s), 6.83(1H, s), 7.88(1H, s), 8.42(1H, s),  
8.70(1H, t), 9.15(1H, s), 9.22(1H, brs), 11.60(1H, brs), 12.15(1H, brs)

#### 実施例 167

2 - [N - (4, 5 - ジメトキシ - 2 - ヒドロキシベンゾイル) - N - メチルアミノ] - 4 - [(2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.26~1.62(12H, m), 3.14 ~ 3.22(2H, m),  
3.44~3.69(4H, m), 3.85(3H, s), 3.92(3H, s), 4.04(3H, s),  
6.58~6.62(1H, m), 6.93(1H, s), 7.83(1H, s), 9.29(1H, s),  
11.15~11.41(1H, m)

#### 実施例 168

2 - [N - (4, 5 - ジメトキシ - 2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [[N - (2 - ジイソプロピルアミノエチル) - N - メチル] アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・マレイン酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  : 1.20~1.40(12H, m), 2.50(3H, s), 3.26(2H, brs),  
3.40(2H, brs), 3.60~3.75(4H, m), 3.77(3H, s), 3.83(3H, s), 6.62(2H, s),  
7.51(1H, s), 7.56(1H, s), 7.71(1H, brs), 8.70(1H, brs), 12.10(1H, brs)

#### 実施例 169

2 - [N - (2, 5 - ジヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾイル) アミノ] - 4 - [(2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニル] - 1, 3 - チアゾール・2 塩酸塩

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3325, 1665, 1609, 1559

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ : 1.31(6H, d), 1.34(6H, d), 3.15(2H, brs),  
3.50~3.70(4H, m), 3.77(3H, s), 6.00(2H, brs), 6.77(1H, s), 7.47(1H, s),  
7.87(1H, s), 8.71(1H, brs), 9.74(1H, brs), 11.50~11.80(2H, m)

#### 実施例 170

2-[N-(2-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.08(12H, d), 2.63~2.76(2H, m),  
2.98~3.18(2H, m), 3.39~3.53(2H, m), 4.25(3H, s), 7.72(1H, s),  
7.81(1H, s), 7.94~7.97(1H, m), 8.01~8.04(1H, m), 8.50~8.53(1H, m),  
10.95(1H, s)

#### 実施例 171

2-[N-(5-クロロ-4-ホルミルアミノ-2-メトキシベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジイソプロピルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ : 1.00-1.20(12H, m), 2.93(2H, brs),  
3.20~3.50(4H, m), 3.97(3H, s), 7.88(1H, s), 7.90(1H, s), 8.25(1H, s),  
8.35(1H, brs), 8.47(1H, s), 10.18(1H, s), 11.62(1H, s)

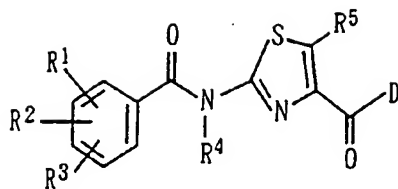
#### 実施例 172

2-[N-(3-ニトロベンゾイル)アミノ]-4-[(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]-1, 3-チアゾール・塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ : 2.55(6H, s), 3.24~3.29(2H, m), 3.56-3.71(2H, m),  
7.87(1H, s), 8.03(1H, s), 8.42(1H, s), 8.47-8.53(2H, m), 8.94(1H, dd),  
10.30(2H, brs)

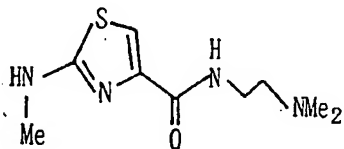
参考例 1~6 及び実施例 1~172 で得られた化合物の構造式及び融点を次の表に示す。

表 1



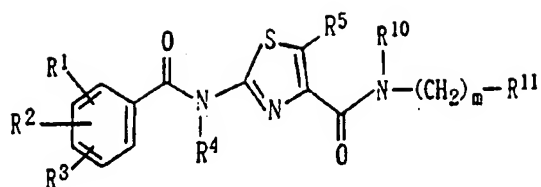
参考例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	融 点 (°C)
1	3-MeO	4-MeO	H	H	H	OE <sub>t</sub>	132-134
2	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	OE <sub>t</sub>	229.0-231.0
3	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	OH	243.0-245.0
4	3-MeO	4-MeO	H	Me	H	OE <sub>t</sub>	
6	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	OE <sub>t</sub>	211.0-213.0 (酢酸塩)

## 参考例 5.



融点 : 85.7-86.7°C

表 2



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	融 点 (°C)
1	3-MeO	4-MeO	H	Me	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	196-197 (マレイン酸塩 分解)
2	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2	NH <sub>2</sub>	272-273 (塩酸塩)
3	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	188-190 (マレイン酸塩)
4	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		220 (2 塩酸塩 分解)
5	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2	NEt <sub>2</sub>	176.5-177.3
6	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		154-155 (マレイン酸塩)
7	3-MeO	4-MeO	H	H	H	Me	2	NMe <sub>2</sub>	150-154 (フマル酸塩)
8	2-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	189-191 (マレイン酸塩)
9	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	167-168 (マレイン酸塩)
10	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NEt <sub>2</sub>	154.6-155.2 (マレイン酸塩)
11	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		176-178 (マレイン酸塩 分解)
12	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	Me	2		161-162 (マレイン酸塩)
13	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		150-151.0
14	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		174-176 (2 塩酸塩 分解)
15	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		油状物
16	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		油状物
17	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		油状物
18	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		159-160
19	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		油状物

表 3

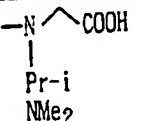
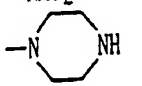
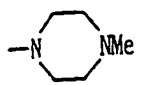
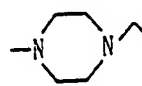
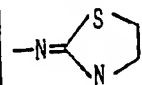
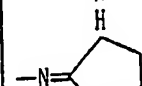
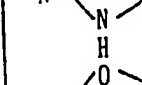
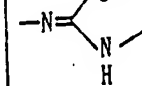
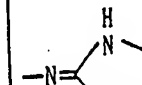
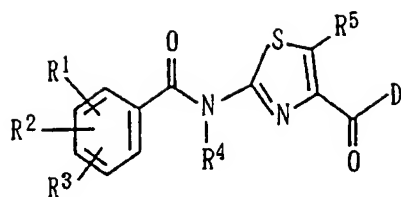
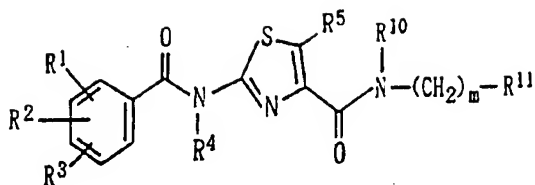
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	融 点 (°C)
20	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		油状物
21	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	3		250-252 (フマル酸塩 分解)
22	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		181.1-183.3 (マレイン酸塩)
23	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		188.2-189.5 (塩酸塩)
24	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		196.2-198.5 (3 塩酸塩)
25	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		155-158
26	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		215-220 (ヨウ化水素酸塩)
27	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		190-210 (分解)
28	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		190-200 (塩酸塩 分解)
29	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	4	NMe <sub>2</sub>	174-176 (2 塩酸塩)

表 4



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	融 点 (°C)
30	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	$\text{—O—CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	188-189
31	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	$\text{—O—CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$	186-187
32	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	$\text{—O—CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Pr-i})_2$	225-227
33	3-MeO	4-MeO	H	H	H	$\text{—O—CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	160-163

表5



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	融点 (°C)
34	2-NH <sub>2</sub>	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	181-184 (2 塩酸塩 分解)
35	2-NO <sub>2</sub>	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	213-215
36	2-Br	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	206-209 (分解)
37	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	219-222
38	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{matrix} \text{Pr-i} \\ \text{N} \\ \text{Pr-i} \end{matrix}$	179-182 (分解) 160 (塩酸塩)
39	2-NMe <sub>2</sub>	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	242-244 (2 塩酸塩 分解)
40	2-Me	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	182-185 (分解)
41	2-NHAc	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	111-113 (分解)
42	H	H	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	94.0 (塩酸塩)
43	2-MeO	H	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	143-144 (マレイン酸塩)
44	3-MeO	H	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	207-208.0 (2 塩酸塩)
45	3-C <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	176-179 (マレイン酸塩)
46	4-MeO	H	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	208.5-209 (2 塩酸塩)
47	2-MeO	3-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	182-184 (マレイン酸塩)
48	2-OH	3-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	188 (マレイン酸塩)
49	2-MeO	4-OH	H	H	H	H	2	$\begin{matrix} \text{Pr-i} \\ \text{N} \\ \text{Pr-i} \end{matrix}$	220-225 (2 塩酸塩)
50	2-OH	4-MeO	H	H	H	H	2	$\begin{matrix} \text{Pr-i} \\ \text{N} \\ \text{Pr-i} \end{matrix}$	135-148
51	2-MeO	5-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	166 (マレイン酸塩)
52	2-MeO	6-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	205 (マレイン酸塩)
53	3-MeO	5-MeO	H	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	149-150 (塩酸塩)
54	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2	NHMe	208-212 (2 塩酸塩)
55	3-MeO	4-MeO	H	H	H	Me	2	NHMe	168-172 (2 塩酸塩)
56	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2	NH-iPr	108-110 (マレイン酸塩)
57	4-OH	3-MeO	H	H	H	H	2	$\begin{matrix} \text{Pr-i} \\ \text{N} \\ \text{Pr-i} \end{matrix}$	130-145 (2 塩酸塩)
58	3-OH	4-MeO	H	H	H	H	2	$\begin{matrix} \text{Pr-i} \\ \text{N} \\ \text{Pr-i} \end{matrix}$	150-160 (2 塩酸塩)
59	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2	$\begin{matrix} \text{H} \\ \text{N} \\ \text{Py} \end{matrix}$	170-175 (塩酸塩)

表 6

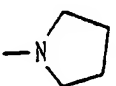
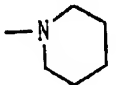
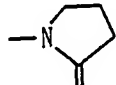
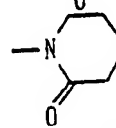
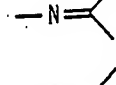
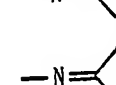
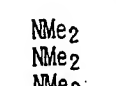
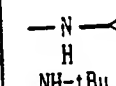
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	融 点 (°C)
60	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		88-90 (マレイン酸塩)
61	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		233-235 (2 塩酸塩)
62	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		197-200
63	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		192-194
64	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		225 (塩酸塩)
65	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		213-216 (2 塩酸塩)
66	3-MeO	4-MeO	H	H	H	H	2		161-163 (2 塩酸塩)
67	2-MeO	3-MeO	4-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	148-150 (マレイン酸塩)
68	2-MeO	3-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	164-166 (マレイン酸塩)
69	2-MeO	3-MeO	6-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	175-176.5 (マレイン酸塩)
70	2-MeO	4-MeO	6-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	91-93 (マレイン酸塩)
71	3-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	226-228 (フマル酸塩)
72	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		143-144
73	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NH-tBu	196-197 (2 塩酸塩)
74	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	3	Pr-i	176-178 (2 塩酸塩)
75	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	Me	2	NEt <sub>2</sub>	100-101 (マレイン酸塩)
76	2-MeO	4-MeO	5-MeO	Me	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	115.5-117.0 (マレイン酸塩)
77	2-MeO	4-MeO	5-MeO	Me	H	H	2	Pr-i	176-177.5 (マレイン酸塩)
78	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	Pr-i	148-150 (2 塩酸塩)
79	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	Pr-n	163-165 (2 塩酸塩)



表 7

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	融 点 (°C)
80	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		185-187 (塩酸塩)
81	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		128-129
82	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMeEt	163.0-165
83	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		178-179 (2 塩酸塩)
84	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		203-205 (2 塩酸塩)
85	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	Cl	H	2		189-191 (2 塩酸塩)
86	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	Me	H	2		187-189 (2 塩酸塩)
87	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		128-129
88	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		182-184 (2 塩酸塩)
89	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		179-181 (2 マレイン酸塩)
90	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		150-152
91	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		148-150 (塩酸塩)
92	2-EtO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	186-188
93	2-iPrO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	171-172
94	2-MeO	4-EtO	5-EtO	H	H	H	2		145-147 (フマル酸塩)
95	2-BnO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NMe <sub>2</sub>	183-185
96	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	NH-iPr	208-209 (2 塩酸塩)
97	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		185-186 (2 塩酸塩)

表 8

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	融 点 (°C)
98	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Et} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	186-187 (2 塩酸塩)
99	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-n} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	201-202 (2 塩酸塩)
100	2-MeO	4-OH	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{NMe}_2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{NH-iPr} \end{array}$	207-209 (マレイン酸塩)
101	2-MeO	4-OH	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	250-252 (塩酸塩)
102	2-MeO	4-OH	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Et} \end{array}$	193-195 (塩酸塩)
103	2-MeO	4-OH	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	158-160 (塩酸塩)
104	2-MeO	4-OH	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	166.5-168.5 (マレイン酸塩)
105	2-MeO	4-OH	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-n} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	118-121 (2 塩酸塩)
106	2-MeO	4-MeO	5-OH	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	191.5-193.5 (マレイン酸塩)
107	2-MeO	4-OH	5-OH	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	253-255.5 (塩酸塩)
108	2-OH	4-OH	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	194-196 (2 塩酸塩)
109	2-AcO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	222.5-223.0 (塩酸塩)
110	2-Cℓ	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{NMe}_2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	159-162 (2 塩酸塩)
111	2-Cℓ	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	146-159 (2 塩酸塩)
112	2-Br	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	190-195 (2 塩酸塩)
113	2-NO <sub>2</sub>	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	196-197
114	2-NH <sub>2</sub>	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	184-186 (2 塩酸塩)
115	2-F	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	171-172 (マレイン酸塩)

表 9

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	融 点 (°C)
116	2-MeO	4-NH <sub>2</sub>	5-MeO	H	H	H	2		93-102 (フマル酸塩)
117	2-MeO	4-NHCHO	5-MeO	H	H	H	2		199-201
118	2-MeO	4-NHAc	5-MeO	H	H	H	2		183-185 (塩酸塩)
119	2-MeO	4-NO <sub>2</sub>	5-MeO	H	H	H	2		206-208 (塩酸塩)
120	2-MeO	4-Br	5-MeO	H	H	H	2		238-240 (塩酸塩)
121	2-OH	4-Br	5-MeO	H	H	H	2		185-187 (塩酸塩)
122	2-MeO	4-Cl	5-Cl	H	H	H	2		213-214 (塩酸塩)
123	2-OH	4-Cl	5-Cl	H	H	H	2		157-158 (塩酸塩)
124	2-MeO	4-NH <sub>2</sub>	5-Cl	H	H	H	2		213.5-214.0 (マレイン酸塩)
125	2-MeO	4-NH <sub>2</sub>	5-Cl	H	H	H	2		175-176.5 (2 塩酸塩)
126	2-MeO	4-NHAc	5-Cl	H	H	H	2		230-232 (塩酸塩)
127	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		232-235
128	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	2		184-185
129	2-OH	4-NH <sub>2</sub>	5-MeO	H	H	H	2		173-175
130	2-OH	4-NHCHO	5-MeO	H	H	H	2		209-213 (2 塩酸塩)
131	2-MeO	4-Me	5-NO <sub>2</sub>	H	H	H	2		272-275 (2 塩酸塩)

表 10

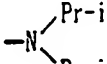
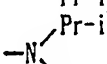
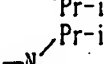
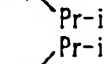
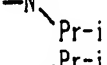
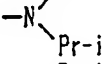
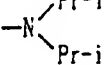
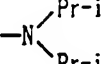
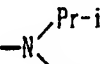
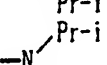
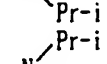
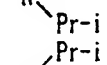
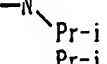
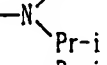
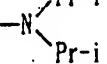
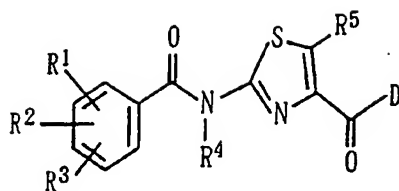
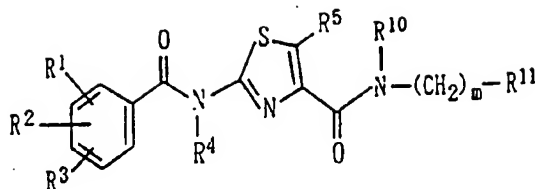
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	融 点 (°C)
132	2-MeO	4-MeO	5-NO <sub>2</sub>	H	H	H	2		169-174 (塩酸塩)
133	2-MeO	4-MeO	5-NH <sub>2</sub>	H	H	H	2		207-209 (2 塩酸塩)
134	2-MeO	4-MeO	5-NHCHO	H	H	H	2		163-170 (塩酸塩)
135	2-MeO	4-MeO	5-NHAc	H	H	H	2		175-177
136	3-NO <sub>2</sub>	4-MeO	H	H	H	H	2		156-158 (塩酸塩)
137	3-NH <sub>2</sub>	4-MeO	H	H	H	H	2		223-224 (2 塩酸塩)
138	3-NHCHO	4-MeO	H	H	H	H	2		175
139	3-NHAc	4-MeO	H	H	H	H	2		185-187 (塩酸塩)
140	3-MeO	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	2		148-150 (塩酸塩)
141	3-MeO	4-NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	2		166-168 (2 塩酸塩)
142	3-MeO	4-NHCHO	H	H	H	H	2		235-236 (フマル酸塩)
143	3-MeO	4-NHAc	H	H	H	H	2		186-188 (塩酸塩)
144	2-MeO	4-NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	2		179-181
145	2-MeO	4-NHCHO	H	H	H	H	2		211-214
146	2-MeO	4-NHAc	H	H	H	H	2		82-88 (2 塩酸塩)

表 1 1



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	融 点 (°C)
147	3-MeO	4-MeO	H	H	H		174-177
148	3-MeO	4-MeO	H	H	H		200-202
149	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H		138.5-140 (マレイン酸塩)
150	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H		230-232
151	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H		116-118
152	2-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H		パウダー (2 塩酸塩)
153	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H		120 (塩酸塩)

表 1 2



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	融 点 (°C)
154	4,5-		2-OMe	H	H	H	2		192-195 (マレイン酸塩)
155	*	4-OMe	5-OMe	H	H	H	2		187-190 (3 塩酸塩)
156	3-NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	2		174-175 (塩酸塩)
157	3-NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	2		164-165
158	3-NHCHO	H	H	H	H	H	2		201-202
159	3-NHAc	H	H	H	H	H	2		128-130
160	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	2		175-179 (塩酸塩)
161	4-NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	2		189-194 (2 塩酸塩)
162	4-NHCHO	H	H	H	H	H	2		155-156
163	4-NHAc	H	H	H	H	H	2		175-177
164	2-OH	4-MeO	5-NHCHO	H	H	H	2		222-223
165	2-OH	4-MeO	5-NH <sub>2</sub>	H	H	H	2		油状物質

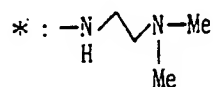


表 1 3

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	m	R <sup>11</sup>	融 点 (°C)
166	2-OH	4-MeO	5-NHAc	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	198.5-200.5 (塩酸塩)
167	2-OH	4-MeO	5-MeO	Me	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	87-90
168	2-OH	4-MeO	5-MeO	H	H	Me	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	188-190 (マレイン酸塩)
169	2-OH	4-MeO	5-OH	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	189-191 (2 塩酸塩)
170	2-MeO	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	158-160
171	2-MeO	4-NHCHO	5-Cl	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Pr-i} \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{Pr-i} \end{array}$	222.0-223.0
172	3-NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{Me} \end{array}$	239.5-240.5 (塩酸塩)

## 製造例 1

実施例 2 の化合物	20 g
乳糖	315 g
トウモロコシデンプン	125 g
結晶セルロース	25 g

上記成分を均一に混合し、7.5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 200 ml を加え、押出し造粒機により、直径 0.5 mm スクリーンを用いて顆粒とし、直ちにマルメライザーにより丸めた後、乾燥して顆粒剤とした。

## 製剤例 2

実施例 24 の化合物	20 g
乳糖	100 g
トウモロコシデンプン	36 g
結晶セルロース	30 g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 g
ステアリン酸マグネシウム	4 g

上記組成の成分を均一に混合し、単発打錠機にて直径 7.5 mm の杵で 1 錠 200 mg の錠剤とした。

## 製剤例 3

実施例 30 の化合物	100 mg
酢酸ナトリウム	2 mg
酢酸 (pH 5.8 に調整用)	適量
蒸留水	適量
計 10 ml / バイアル	

上記処方で常法により注射剤とした。

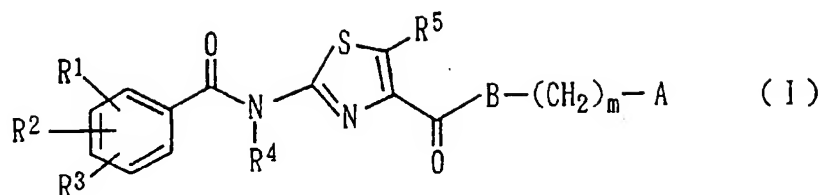
産業上の利用可能性

本発明の化合物は消化管運動を顕著に亢進することにより消化管運動障害を改善し、しかも高い安全性を示すことから各種消化管運動障害の予防・治療等に有用である。

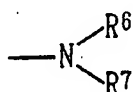


## 請求の範囲

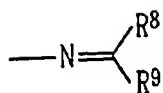
## 1. 一般式 (I)



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は同一又は異なって水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルカルボニルアミノ基、ホルミルアミノ基又はモノもしくはジ-低級アルキルアミノアルキルアミノ基を示すか、また R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は一緒になってメチレンジオキシ基を形成していてもよい；R<sup>4</sup> は水素原子又は低級アルキル基を示し；R<sup>5</sup> は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し；Aは下式



(式中、R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、モノもしくはジ-低級アルキルアミノアルキル基、ベンゼン環上に1もしくは2個の低級アルコキシ基が置換していてもよいフェニルアルキル基、低級アルキル基が置換していてもよい飽和もしくは不飽和の含窒素複素環式基、あるいはR<sup>6</sup> と R<sup>7</sup> が隣接する窒素原子と一緒にあってオキシ基 (O=) 1～3個の低級アルキル基もしくはヒドロキシ低級アルキル基が置換していてもよい飽和もしくは不飽和の含窒素複素環式基を形成する。) で示される基、下式



(式中、 $\text{R}^8$  及び  $\text{R}^9$  は同一又は異なってアミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルアミノ基、メルカプト基又は低級アルキルチオ基を示すか、あるいは  $\text{R}^8$  と  $\text{R}^9$  が隣接する炭素原子と一緒にあって含窒素飽和複素環式基を形成する。) で示される基を示し; Bは低級アルキル基が置換していてもよいイミノ基又は酸素原子を示し; mは0~4の整数を示し; また  $\text{B}-(\text{CH}_2)_m-\text{A}$  がモノもしくはジ-低級アルキルアミノ基が置換してもよいピペリジニル、分枝状アルキルアミノもしくはフェニルアミノ基、又は低級アルキル基が置換していてもよいピペラジニル、ピペリジニルアミノもしくはピペリジニルアルキルアミノ基を形成してもよい。) ]

で表されるアミノチアゾール誘導体又はその塩。

2. 一般式(1)において  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  が、そのうち1個が低級アルコキシ基、ニトロ基又はホルミルアミノ基であり、残りの2個が水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルカルボニルアミノ基、ホルミルアミノ基及びモノもしくはジ-アルキルアミノアルキルアミノ基から選ばれるものである請求項1記載のアミノチアゾール誘導体又はその塩。

3. 一般式(1)において  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  が、そのうち1個が低級アルコキシ基、ニトロ基又はホルミルアミノ基であり、残りの2個が水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルカルボニルアミノ基、ホルミルアミノ基及びモノもしくはジ-低級アルキルアミノアルキルアミノ基から選ばれるものであり;  $\text{R}^4$  が水素原子又は低級アルキル基であり;  $\text{R}^5$  が水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基であり; Aが  $-\text{N}(\text{R}^6) \text{R}^7$  ( $\text{R}^6$  及び  $\text{R}^7$  は前記と同じ) であり;

Bが低級アルキル基が置換していてもよいイミノ基であり；mが2～4の数である請求項1記載のアミノチアゾール誘導体又はその塩。

4. 一般式(1)において $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が、そのうち1個が低級アルコキシ基、ニトロ基又はホルミルアミノ基であり、残りの2個が水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子であり； $R^4$ 及び $R^5$ が水素原子であり；Bが低級アルキル基が置換していてもよいイミノ基であり；mが2～4の数であり；Aが $-N(R^6)R^7$  ( $R^6$ 及び $R^7$ は前記と同じ)である請求項1記載のアミノチアゾール誘導体又はその塩。

5. 請求項1～4のいずれか1項記載のアミノチアゾール誘導体(1)又はその塩を有効成分とする医薬。

6. 消化管運動障害の予防・治療剤である請求項5記載の医薬。

7. 上腹部不定愁訴、悪心、嘔吐、胸やけ、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、慢性胃炎、逆流性食道炎、胃切除後症候群の予防・治療剤である請求項5又は6記載の医薬。

8. 請求項1～4のいずれか1項記載のアミノチアゾール誘導体(1)又はその塩及び医薬用担体を含有する医薬組成物。

9. 消化管運動障害の予防・治療用組成物である請求項8記載の組成物。

10. 上腹部不定愁訴、悪心、嘔吐、胸やけ、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、慢性胃炎、逆流性食道炎、胃切除後症候群の予防・治療用組成物である請求項8又は9記載の組成物。

11. 請求項1～4のいずれか1項記載のアミノチアゾール誘導体(1)又はその塩の医薬としての使用。

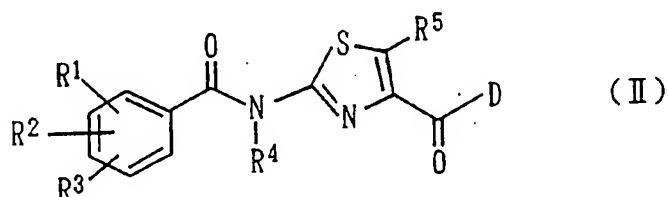
12. 消化管運動障害の予防・治療剤としての使用である請求項11記載の使用。

13. 上腹部不定愁訴、悪心、嘔吐、胸やけ、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、慢性胃炎、逆流性食道炎、胃切除後症候群の予防・治療剤としての使用である請求項11又は12記載の使用。

14. 請求項1～4のいずれか1項記載のアミノチアゾール誘導体(1)又はその塩の有効量を患者に投与することを特徴とする消化管運動障害による疾患の予防・治療方法。

15. 消化管運動障害による疾患が、上腹部不定愁訴、悪心、嘔吐、胸やけ、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、慢性胃炎、逆流性食道炎又は胃切除後症候群である請求項14記載の方法。

16. 一般式(II)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  は同一又は異なって水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルアミノ基、モノもしくはジ-低級アルキルカルボニルアミノ基、ホルミルアミノ基又はモノもしくはジ-低級アルキルアミノアルキルアミノ基を示し、また $R^1$ と $R^2$ は一緒になってメチレンジオキシ基を形成していてもよい； $R^4$ は水素原子又は低級アルキル基を示し； $R^5$ は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し；Dはヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を示す。) で表されるチアゾール誘導体又はその塩。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01297

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1<sup>6</sup> C07D277/56, 417/12, A61K31/425, 31/44, 31/445, 31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1<sup>6</sup> C07D277/56, 417/12, A61K31/425, 31/44, 31/445, 31/495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 1-313424, A (Bristol-Myers Co.), December 18, 1989 (18. 12. 89) & US, 4829073, A & EP, 341722, A	1-13, 16
A	JP, 3-163074, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), July 15, 1991 (15. 07. 91) & US, 5075301, A & EP, 413343, A	1-13, 16
A	JP, 4-279581, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), October 5, 1992 (05. 10. 92) (Family: none)	1-13, 16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 17, 1996 (17. 07. 96)

Date of mailing of the international search report

July 30, 1996 (30. 07. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01297

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14, 15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 14 and 15 pertain to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> C 07 D 277/56, 417/12

A 61 K 31/425, 31/44, 31/445, 31/495

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> C 07 D 277/56, 417/12

A 61 K 31/425, 31/44, 31/445, 31/495

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS Online

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 1-313424, A (ブリストル・マイヤーズ カンパニー) 18. 12月. 1989 (18. 12. 89) &US, 4829073, A&EP, 341722, A	1-13, 16
A	J P, 3-163074, A (協和醸酵工業株式会社) 15. 7月. 1991 (15. 07. 91) &US, 5075301, A&EP, 413343, A	1-13, 16
A	J P, 4-279581, A (協和醸酵工業株式会社) 5. 10月. 1992 (05. 10. 92) (ファミリーなし)	1-13, 16

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 07. 96

国際調査報告の発送日

30.07.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岡部 義恵

4C

9283

電話番号 03-3581-1101 内線3453

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）  
法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14、15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

請求の範囲 14、15 は、人間又は動物の手術又は治療による処置方法である。

2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。